

**Über den Einfluß des Natriummangels
auf die glomeruläre Rest-Filtration bei Anurie**

Experimentelle Untersuchung zur Pathogenese der akuten Anurie

von

Rudolf Heidler

aus

Asch

1969 № 281

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan: Professor Dr. med. H. Valentin

Referent: Professor Dr. med. U. Gessler

Correferent: Professor Dr. med. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 1. August 1969

GEWIDMET MEINEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung :	1
Arten des Natriummangels und Fragestellung	
B) Methodik :	5
1) Prinzip	5
2) Methodik im einzelnen	6
3) Kritik der Methodik	11
C) Ergebnisse :	13
1) Vorbemerkung zu statistischen Angaben	13
2) gemessene Werte	13
3) berechnete Werte	36
D) Diskussion :	40
I) Zusammenfassung der Ergebnisse	40
II) Vergleich mit anderen Versuchen zur Pathogenese der akuten Anurie	41
III) Diskussion über die Pathogenese der glomerulären Filtrationsverminderung und der Anurie	45
E) Zusammenfassung	74
F) Literaturnachweis	77

A) Einleitung : Arten des Natriummangels und Fragestellung

Eines der wichtigsten Kationen des Körpers ist das Natrium. Es kommt vorwiegend in der extrazellulären Flüssigkeit vor. Beim Menschen beträgt die Gesamtmenge an Natrium zwischen 3000 und 4000 mval; das entspricht 57-67 mval/kg Körperge-
wicht. In der extrazellulären Flüssigkeit liegt die Natrium-
konzentration höher, nämlich bei 137-147 mval/l; intrazellu-
lär sind dagegen nur 4,2 - 20,0 mval/l zu finden. (77;10)

1) Natriumverlust:

a) vermehrte Ausscheidung - verminderte Zufuhr

Bei vermehrter Ausscheidung über die Niere und bei extra-
renalen Flüssigkeitsverlusten entsteht ein Natriummangel.
Er entwickelt sich ferner bei lange eingehaltener salzarter
Diät - dabei besonders dann, wenn gleichzeitig Saluretika
eingenommen werden.

Der Natriummangel tritt vor allem in der extrazellulären
Flüssigkeit in Erscheinung und zwar dadurch, daß die Natrium-
konzentration oder das Volumen vermindert sind. Letzteres
ist nach Blutungen und enteralen Flüssigkeitseinbußen zu
beobachten. Dabei ist der Natriumspiegel im Blut in der Regel
normal. Das kommt daher, weil dem Körper isotone Flüssigkei-
ten verloren gehen und somit das Verhältnis zwischen Natrium
und Wasser zunächst nicht gestört wird. Die Volumenverminde-
rung der extrazellulären Flüssigkeit durch solche Verluste
wird isotone Dehydratation genannt.

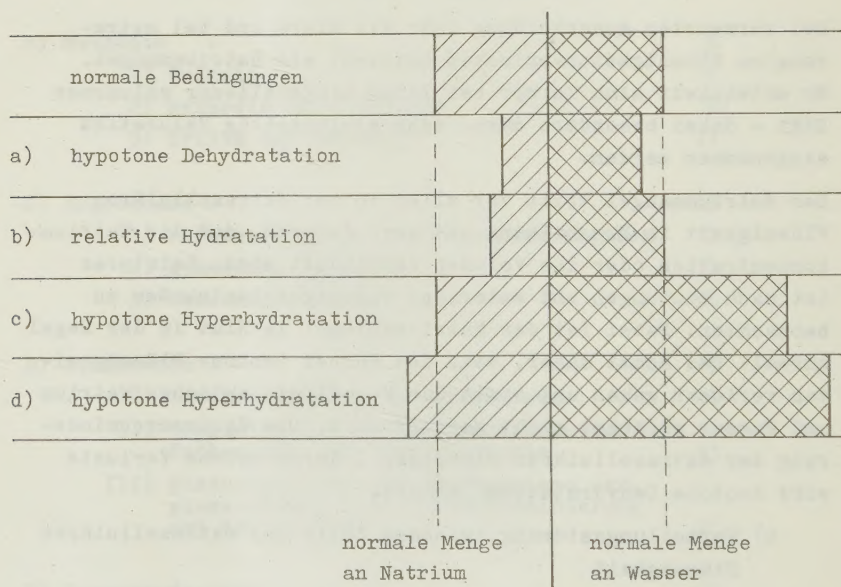
b) Verteilungsstörung zwischen Zelle und extrazellulärer Flüssigkeit

Bei vermindertem aktiven Rücktransport aus der Zelle und bei
erhöhter passiver Durchlässigkeit der Zellmembran ist die
extrazelluläre Natriumkonzentration vermindert. Dies ist mög-
lich bei vermindertem, normalen und erhöhtem Gesamtkörper-
natrium.

Die Natriumverteilungsstörung tritt auf bei schweren Krank-
heitsbildern mit Sauerstoffmangel, bei Unterkühlung, nach

Intoxikationen, im Schock, nach großen chirurgischen Eingriffen und auch bei einer schweren Herz- und Niereninsuffizienz. (49;68)

Fig.1 Schema zu Störungen des Verhältnisses von Natrium und Wasser im Extrazellulärraum



Das Verhältnis von Natrium und Wasser kann im Extrazellulärraum auf folgende Weisen gestört sein (Fig. 1)

a) hypotone Dehydratation:

Natriummenge stark vermindert
Wassermenge im Verhältnis dazu weniger
stark vermindert

b) relative Hydratation:

Natriummenge gering vermindert
Wassermenge normal

c) hypotone Hyperhydratation:

Natriummenge normal
Wassermenge erhöht

d) Natriummenge gering erhöht
Wassermenge stark erhöht

Es entsteht entweder ein absoluter oder ein relativer Natriummangel.

- ad a) Wenn der Natriumverlust im Extrazellulärraum größer ist als der Wassermangel, so sinkt die Natriumkonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit und im Blutserum. Die Erscheinung wird hypotone Dehydratation oder Natriummangel im engeren Sinne genannt.
- ad b) Die relative Hydratation tritt nach Kochsalzverlusten durch intensives Schwitzen, Durchfall, Erbrechen etc. auf, wenn anschließend elektrolytarme Flüssigkeiten zugeführt werden. Dabei entsteht eine Verdünnungshyponatriämie. Die Voraussetzung für diese Erscheinung ist, daß im Körper die Volumenregulation gegenüber der Osmoregulation überwiegt (48;2).
- ad c) Bei normaler Natriummenge entsteht bei Wasserüberschuß eine Hyponatriämie, weshalb dieser Zustand hypotone Hyperhydratation genannt wird. Besteht eine Oligo-Anurie, so kann die Infusion einer isotonen Glucoselösung zu einer Volumenvermehrung der extra- und intrazellulären Flüssigkeit führen.
- ad d) Eine hypotone Hyperhydratation tritt auch bei gering erhöhter Natriummenge auf, wenn der Wasserüberschuß entsprechend größer ist als der Natriumzuwachs.

Als Beispiel für die Ursache eines Natriummangels sei die chronische Pyelonephritis angeführt, bei der es zur Salzverlust - niere kommen kann. Weitere Ursachen sind: längerer Gebrauch von Diuretica, langanhaltendes Erbrechen, Durchfälle, Exsudationen, Transsudationen, größere Blutungen, Schock oder akutes Nierenversagen im polyurischen Stadium. Die salzarme Kost führt in Kombination mit den oben genannten Störungen ebenfalls zum Salz mangelsyndrom.

Der Wasser - und Elektrolythaushalt wird im Körper entscheidend durch die Niere geregelt. Es stellt sich nun die Frage, wie sich die Funktion der Niere bei extrazellulärem Natriummangel verändert. Speziell beim akuten Nierenversagen fragt es sich, welche Rolle ein extrazellulärer Natriummangel bei der Entstehung einer akuten Anurie spielt.

Die hier mitgeteilten Versuche sollen Aufschluß über die glomeruläre Filtration bei Anurie geben. Die Anurie wurde durch Senkung des Blutdrucks hervorgerufen. Es soll geklärt werden:

- 1) ob sich die glomeruläre Filtration bei Anurie ändert, wenn ein extrazellulärer Natriummangel hinzutritt.
- 2) wie die glomeruläre Filtration bei Anurie und extrazellulärem Natriummangel vom Blutdruck abhängt.

B) Methodik

1) Prinzip

An Ratten wurde zunächst eine Peritonealdialyse durchgeführt. Dabei verwendeten wir eine natriumfreie, isotone Dialyselösung, um Natrium aus dem Körper zu entfernen. Durch kochsalzarme Kost hielten wir den Natriummangel durchschnittlich zwei Tage aufrecht. Ein freier Zugang zu Trinkwasser (Leitungswasser) sollte eine normale Hydratation der Tiere gewährleisten.

Nach zwei Tagen prüften wir die Nierenfunktion nach einer Methode, wie sie Gessler und Mitarbeiter schon bei früheren Untersuchungen angegeben hatten (33;34). Dabei wird die Inulinkonzentration im Nierengewebe nach einer 90 Minuten dauernden Infusion bestimmt.

Die applizierte Inulinmenge richtete sich nach dem Körpergewicht. Sie reichte bei den Kontrolltieren aus, um bei normaler Filtratmenge einen konstanten Plasmaspiegel im Fließgleichgewicht zu erhalten.

Wenn man voraussetzen darf, daß das Inulin vom Tubulusepithel nicht resorbiert wird (7, 45, 67,), so ist nach Gessler folgendes zu erwarten:

Bei normaler Diurese wird das gesamte filtrierte Inulin ausgeschieden. Dabei setzt sich die Inulinkonzentration im Nierengewebe zusammen aus dem Inulingehalt im Nierenblut, in der Interstitialflüssigkeit und in der intratubulären Flüssigkeit. Nimmt die Filtration ab, so kommt es zur Oligo-Anurie und schließlich zur totalen Anurie.

Bei totaler Anurie tritt zunächst noch ein Restfiltrat auf, das aber im Tubulus resorbiert wird. Da aber das Inulin nicht resorbiert wird, kommt es zu einem Konzentrationsanstieg, der sich direkt proportional zur glomerulären Restfiltration bei Anurie verhält (34).

Einen groben Hinweis für das Bestehen einer Anurie gab uns der Befund einer leeren Blase. Zur genaueren Abklärung verhalf uns folgendes Vorgehen:

Wir stauten bei allen Tieren die eine Niere, indem wir den zugehörigen Ureter unterbanden.

Waren die Inulinkonzentrationen der ungestauten Niere gleich den entsprechenden Werten bei der gestauten Niere, so wurde das als Beweis für das Bestehen einer totalen Anurie angesehen.

Fanden wir Harn in der Blase oder in dem Nierenbecken der gestauten Niere, so war das der Beweis dafür, daß eine Diurese vorhanden war.

Die Inulinkonzentration wurde getrennt für Rinde und Mark bestimmt, da sich beide in ihrer funktionellen Leistung unterscheiden.

Bei einer zweiten Gruppe von Ratten wurde die Menge der Dialyselösung pro Körpergewicht erhöht, um dem Körper mehr Natrium zu entziehen.

Jedes Tier wurde nur bei einem bestimmten Blutdruck untersucht. Die blutdruckabhängigen Kurven setzen sich also aus den Ergebnissen von verschiedenen Ratten zusammen.

2) Methodik im einzelnen:

Die Versuche wurden an 60 männlichen, weißen Ratten des gleichen Stammes (Sprague-Dawley SOV 50) mit einem Durchschnittsgewicht von $190 \pm 11,25$ g, $204 \pm 2,3$ g und $170 \pm 6,1$ g durchgeführt. Die Tiere wurden diätetisch nicht vorbereitet. 46 weitere Tiere starben vor Abschluß des Versuches.

Zur Kontrolle wurden 29 Ratten nur der Nierenfunktionsprüfung unterworfen, wie sie unter c) beschrieben werden wird. Für die Infusionslösung wurde bei der Kontrollgruppe eine physiologische Kochsalzlösung verwendet.

Die Durchführung des Versuches zerfällt in drei Abschnitte:

- a) Peritonealdialyse
- b) Zwischenzeit
- c) Nierenfunktionsprüfung

a) Peritonealdialyse:

In Pentobarbitalnarkose (60 mg / kg Körpergewicht) wurde 5 % Glucoselösung mit 4 mval/l Kalium in den Bauchraum injiziert. In der ersten Versuchsreihe gaben wir 16 Ratten 9,5 ml Dialyselösung pro 100 g Körpergewicht, in einer zweiten Gruppe von 15 Ratten 12,0 ml / 100 g.

Nach durchschnittlich 90 Minuten wurde das Dialysat wieder abgelassen, indem der Bauch an der linea alba mit Stichinzision eröffnet oder über eine Braunüle ein Abfluß geschaffen wurde. Von diesem Dialysat bestimmten wir die Natriumkonzentration.

Die Ratten wurden vor und nach der Dialyse gewogen.

b) Zwischenzeit:

In der Zeit zwischen Peritonealdialyse und Nierenfunktionsprüfung, die durchschnittlich zwei Tage betrug, erhielten die Tiere eine streng kochsalzarme Kost (Altromin C 1740, kein Natrium in der Analyse), wobei sie nach Belieben Leitungswasser trinken konnten. In diesen zwei Tagen wurden die Harnmengen und die Natriumkonzentration im Harn bestimmt.

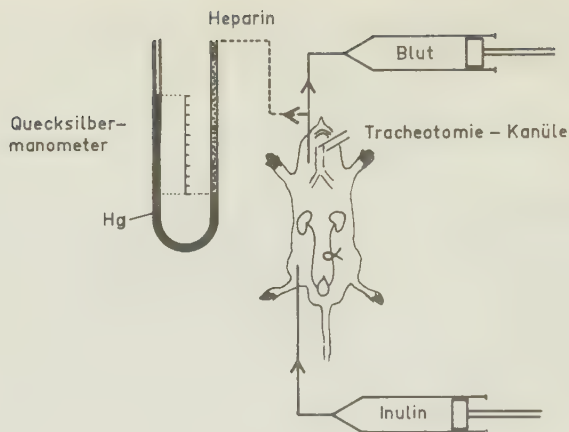


Fig. 2 Versuchsanordnung

c) Nierenfunktionsprüfung: (vgl. Fig. 2)

Es wurde dabei nach der Methode vorgegangen, wie sie Gessler und Mitarbeiter schon bei früheren Untersuchungen angegeben hatten (33,34).

In Pentobarbitalnarkose (60 mg/kg Körpergewicht) führten wir zunächst eine Tracheotomie durch, legten dann die linke a. carotis frei, kanülierten sie und schlossen sie über einen kurzen Plastikschilauch mit 0,2 % Ca-Heparin in 5 % Glucoselösung an ein Quecksilbermanometer, sodaß eine fortlaufende Blutdruckmessung möglich war.

Daraufhin wurde laparotomiert und der linke Ureter zugänglich gemacht. Nach einer gezielten Blutdrucksenkung durch Aderlaß aus der linken a. carotis warteten wir, bis sich ein konstanter Blutdruck eingestellt hatte, der dann laufend kontrolliert wurde. Auf den Mittelwert dieser Messungen bezogen wir das Versuchsergebnis dieser Ratte. (Ein Wert in einer blutdruckabhängigen Darstellung der Ergebnisse entspricht also dem Ergebnis an einer Ratte. Die unterschiedlichen Werte wurden dagegen an jeweils einer anderen Ratte gemessen.)

Bei dem durch Aderlaß gewonnenen Blut wurde die Natriumkonzentration im Serum bestimmt.

War ein konstanter Blutdruck erreicht, so leerten wir durch Punktion die Blase und unterbanden den linken Ureter.

Nun begannen wir mit der intravenösen Infusion (v.saphena magna) einer 1 % Inulinlösung in 5 % iger Glucoselösung. Wir wählten die Infusionsgeschwindigkeit zunächst so, daß 0,75 Mikrogramm Inulin pro Minute und pro 100 g Körpergewicht infundiert wurden. Nach 20 Minuten gaben wir für die weiteren 70 Minuten nur mehr 0,167 Mikrogramm/Min/100 g.

90 Minuten nach Infusionsbeginn wurden die Nieren am Hilus abgeklemmt und innerhalb von maximal 8 Sekunden in flüssige Luft gebracht. Danach wurde die Aorta punktiert und Blut zur Bestimmung der Inulinkonzentration im Serum gewonnen. Schließlich nahmen wir auch die Blase heraus und brachten sie ebenfalls in flüssige Luft.

Nach vorsichtigem Auftauen, gerade so weit, daß sich das Gewebe mit dem Skalpell zerlegen ließ, trennten wir Nierenrinde und Mark in kleinen Portionen. Den Harn konnten wir wie einen Ausgußstein aus dem Nierenbecken und der Blase während des Auftauens herauschälen. Der Harn der linken, gestauten Niere wurde aus dem Nierenbecken, derjenige der rechten, ungestauten Niere aus der Harnblase gewonnen.

Das Nierengewebe wurde getrennt nach Ross und Mokotoff (81) aufgearbeitet und die Inulinkonzentration im Serum, in der Nierenrinde, im Nierenmark und im Harn nach Little (61) und Wahler (113) bestimmt.

Den Wassergehalt der Nieren bestimmten wir durch Trocknen eines Gewebeteiles, das sowohl Rinde wie Mark enthielt, wobei wir es bis zur Gewichtskonstanz im Trochenschrank aufbewahrten und vorher und nachher wogen.

Zusammenfassung:

- 1) Die Natriumkonzentration wurde bestimmt:
 - a) im Peritonealdialysat,
 - b) im Urin während der zwei Tage zwischen Peritonealdialyse und Nierenfunktionsprüfung,
 - c) im Blutserum vor der Inulininfusion.

- 2) Die Inulinkonzentration wurde bestimmt:
 - a) im Serum,
 - b) in der Nierenrinde,
 - c) im Nierenmark,
 - d) im Harn, der während der Inulininfusion gebildet wurde.

- 3) Der Blutdruck wurde durch Blutentnahme aus der a.carotis gesenkt und in der Folge konstant gehalten. Der Grad der Blutdrucksenkung wurde von Tier zu Tier variiert.

3) Kritik der Methodik

- a) Mit dem Quecksilbermanometer wird der mittlere arterielle Druck in der a. carotis gemessen und nicht der systolische Druck. Dies hängt mit der Trägheit des Quecksilbers gegenüber der Pulsfrequenz von 400/Min und mehr zusammen. Es entsprechen 102 mmHg einem systolischen Druck von 120 - 125 mmHg gemessen mit dem strain gauge, 42 mmHg entsprechen 55 - 60 mmHg und 20 mmHg entsprechen 30 - 35 mmHg (33).

Damit ist auch zu erklären, weshalb andere Autoren entsprechende Ergebnisse bei scheinbar höheren Blutdruckwerten erhalten (99).

- b) Die Nierenfunktion ist abhängig von der Kerntemperatur. Diese wurde nicht gemessen, doch wurden die Tiere während des Hauptversuches abgedeckt und die Vergleichstiere unter gleichen Bedingungen dem Versuch unterworfen.
- c) Das Nembutal^R, das wir für die Pentobarbitalnarkose verwendeten, enthält Natrium. Es wurden davon nur sehr kleine Mengen gegeben.
- d) Es ist anzunehmen, daß die Pentobarbitalnarkose einen Einfluß auf die Nierenfunktion ausübt. Da aber bei der Kontrolle die gleiche Narkose angewandt wurde, wird ein Vergleich der Nierenfunktion dadurch nicht beeinträchtigt.
- e) Die Zeit zwischen der Nierenexstirpation und dem Einfrieren in flüssiger Luft betrug maximal 8 Sekunden. Man kann annehmen, daß dabei keine durchgreifenden postmortalen Veränderungen auftreten.
- f) Inulin ist ein Polysaccharid, das praktisch proportional seiner Plasmakonzentration im Ultrafiltrat ausgeschieden wird, ohne daß es nachträglich im Tubulus resorbiert oder zusätzlich sezerniert wird. Aus der Konzentration von Inulin im Plasma und im Urin läßt sich das Volumen

des Filtrats berechnen. Es wurde behauptet, daß Inulin auch sezerniert (92;95) und resorbiert werde. Eine Reihe von experimentellen Arbeiten konnte jedoch die Brauchbarkeit von Inulin für die Messung des Glomerulumfiltrates beim Warmblüter nachweisen (7,45,67).

- g) Bei den Kontrollversuchen wurde eine physiologische Kochsalzlösung als Lösungsmittel verwendet. Das Entstehen einer Verdünnungshyponatriämie war dadurch ausgeschlossen. Bei den Versuchen mit Natriummangel wurde dagegen eine isotone Glucoselösung verwendet, um den Natriummangel aufrechtzuerhalten. Durch die Glucoselösung wurde zusätzlich eine Verdünnungshyponatriämie erzeugt, die den Grad des Natriummangels erhöhte.

Die Größe des Natriummangels setzt sich zusammen aus:

- 1) dem Natriumentzug durch die Peritonealdialyse,
- 2) der Verdünnungshyponatriämie, hervorgerufen durch die Infusion der isotonen Glucoselösung,
- 3) der Natriumausscheidung in den zwei Tagen zwischen Peritonealdialyse und Nierenfunktionsprüfung.

Die in dieser Zeit aufgenommene Natriummenge kann vernachlässigt werden, da die Tiere Leitungswasser zu trinken bekamen und im übrigen eine Nahrung erhielten, die kein Natrium in der Analyse aufwies.

- h) Mit dem Natrium wandert das Wasser; damit verändern sich die Volumenverhältnisse.

Mit unserer Methode messen wir also Funktionsänderungen der Niere, die durch Natriummangel und durch Verminderung des extrazellulären Volumen hervorgerufen werden.

C) Ergebnisse

1) Vorbemerkung:

Die Mittelwerte werden mit dem dreifachen mittleren Fehler des Mittelwertes ($3\bar{\sigma} = 3 \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$) angegeben, was schnell ermöglicht, signifikante Unterschiede zu erkennen. Signifikant verschieden sind zwei Mittelwerte, wenn ihre Differenz größer ist als $3\bar{\sigma}$.

2) gemessene Werte:

- a) Der Wassergehalt liegt bei der ungestauten Niere niedriger als bei der gestauten.

Kontrolle (ungest.Niere)	$3,49 \pm 0,33$ g H ₂ O/g
	Trockensubst.

(gest.N.)	$3,81 \pm 0,29$
-----------	-----------------

1. Gruppe (Natriummangel)

(ungest.N.)	$3,85 \pm 0,43$
-------------	-----------------

(gest.N.)	$4,17 \pm 0,405$
-----------	------------------

2. Gruppe (größerer Natriummangel)

(ungest.N.)	$4,11 \pm 0,56$
-------------	-----------------

(gest.N.)	$4,28 \pm 1,24$
-----------	-----------------

- b) Das Gewicht der rechten Niere pro 100 g Körpergewicht ist in allen Gruppen gleich.

Kontrolle	$0,411 \pm 0,054$ g/100 g
-----------	---------------------------

1.Gruppe	$0,4035 \pm 0,046$
----------	--------------------

2.Gruppe	$0,4259 \pm 0,056$
----------	--------------------

- c) Der Gewichtsverlust zwischen Peritonealdialyse und Nierenfunktionsprüfung ist bei der ersten und zweiten Gruppe gleich.

1.Gruppe (Natriummangel)	$4,72 \pm 2,83$ g/100 g Körpergewicht
--------------------------	---------------------------------------

2.Gruppe (größerer Natriummangel)

	$6,70 \pm 3,45$ g/100 g Körpergewicht
--	---------------------------------------

d) Die Natriumkonzentration im Serum betrug unmittelbar vor der Inulininfusion bei der

Kontrolle	140,2 $\pm$ 2,02 mval/l
1. Gruppe	141,0 $\pm$ 7,5 mval/l
2. Gruppe	131,0 $\pm$ 8,7 mval/l

Bei der zweiten Gruppe - der Gruppe mit größerem Natriummangel - liegt die Natriumkonzentration im Serum tiefer als bei der Kontrolle.

e) Die Natriumkonzentrationen waren im abgelassenen Dialysat in beiden Gruppen gleich.

1. Gruppe	103 $\pm$ 10,9 mval/l
2. Gruppe	104 $\pm$ 13,9 mval/l

f) Natriumverlust

aa) Durch die Peritonealdialyse wurden in der 1. Gruppe 10,1 $\pm$ 1,44 mval Natrium pro kg Körpergewicht entfernt, in der 2. Gruppe 12,3 $\pm$ 0,95 mval/kg. Der Unterschied beider Mittelwerte ist statistisch gesichert nach der t-Verteilung mit $p < 0,01$.

bb) Mit dem Harn wurden in den zwei Tagen zwischen Peritonealdialyse und Nierenfunktionsprüfung bei der 1. Gruppe 0,09 mval/100g Körpergewicht, bei der 2. Gruppe 0,03 mval/100g an Natrium ausgeschieden.

g) Die Inulinkonzentration betrug im Serum am Ende der Inulininfusion bei der

Kontrolle	1,17 $\pm$ 0,312 mg Inulin/ml Serum
1. Gruppe (Natriummangel: 10,1 $\pm$ 1,44 mval/kg entzogen)	1,77 $\pm$ 0,537 mg/ml
2. Gruppe (größerer Natriummangel: 12,3 $\pm$ 0,95 mval/kg entzogen)	2,27 $\pm$ 1,055 mg/ml
(vgl. Tab. 1 a,b,c Spalte 7)	

Tabelle 1a (Kontrolle) Harnmengen

KG = Körpergewicht
NB = Nierenbecken

Inulinkonzentration im Harn

Inulinkonzentration im Serum

Inulin-clearance der rechten Niere

mmHg Blutdruck	$\frac{10^{-3} \text{ g (Urin Blase)}}{\text{Min.} \cdot 100 \text{ g KG}}$	$\frac{10^{-3} \text{ g (Urin gest. NB)}}{\text{Min.} \cdot 100 \text{ g KG}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g (Urin Blase)}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g (Urin gest. NB)}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{ml Serum}}$	$\frac{\text{Clearance der rech-}}{\text{ten Niere}} \cdot 10^{-3} \frac{\text{ml}}{\text{Min.} \cdot 100 \text{ g KG}}$
19	0	0	0	0	1,02	0
20	0	0	0	0	1,44	0
20	0	0	0	0	1,26	0
20	0	0	0	0	1,31	0
20	0	0	0	0	1,5	0
20	0	0	0	0	1,51	0
20	0	0	0	0	1,41	0
21	0	0	0	0	1,59	0
35	0,624	-	3,757	-	1,58	1,48
36	0,82	-	8,552	-	1,35	5,2
37	0	0	0	0	0,95	0
38	0,069	-	24,439	-	1,30	1,3
41	0,64	-	8,92	-	0,78	7,31
47	1,88	-	13,331	-	1,62	15,5
53	1,85	-	1,39	-	1,54	1,67
55	0,984	-	6,653	-	1,34	4,9
68	0,953	0,38	46,3	114	0,63	70,0
71	0,92	-	59,9	-	0,56	98,5
87	1,12	0,246	46,9	53,8	0,85	62,0
90	1,05	0,094	51,8	118,6	1,15	47,5
92	1,39	0,22	44,6	-	0,57	109,0
98	5,9	0,3	5,3	89,1	0,23	136,0
101	2,02	0,26	37,0	41,9	2,15	34,8
105	-	0,196	-	48,6	0,63	-
113	4,1	0,26	15,5	26,3	0,51	125,0
118	-	0,25	-	8,3	0,3	90,5
125	-	0,28	-	68,7	0,34	-
126	-	0,15	-	43,2	2,21	-
133	2,2	0,116	23,6	37,9	2,27	-

Tabelle 1b (1. Gruppe = Natriummangel: $10,1 \pm 1,44$ mval/kg KG Natrium entzogen)

KG = Körpergewicht
NB = Nierenbecken

Harnmengen
Inulinkonzentration im Harn
Inulinkonzentration im Serum
Inulinclearance der rechten Niere

mmHg Blutdruck	$\frac{10-3}{\text{Min}} \cdot \frac{\text{g (Urin Blase)}}{100 \text{ g KG}}$	$\frac{10-3}{\text{Min}} \cdot \frac{\text{g (Urin Gest. NB)}}{100 \text{ g KG}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g (Urin Blase)}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g (Urin Gest. NB)}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{ml Serum}}$	$\frac{\text{Clearance der rech-}}{\text{ten Niere}}$ $\frac{10-3}{\text{Min}} \cdot \frac{\text{ml}}{100 \text{ g KG}}$
45	0	0	0	0	1,41	0
46	0	0	0	0	1,62	0
48	0	0,124	0	2,83	3,44	0
52	0	0	0	0	1,04	0
58	0	0	0	0	1,31	0
72	0	0,215	0	12,9	2,58	0
81	0,101	0,275	56,7	40,4	1,53	3,76
92	0,388	0,089	53,0	40,5	1,47	14,05
98	0,545	0,141	39,8	26,0	1,73	12,55
99	-	-	-	-	1,44	-
99	-	-	-	-	1,59	-
110	-	-	-	-	0,93	-
111	0,58	0,098	66,0	76,4	1,6	23,75
123	-	0,086	-	59,0	1,9	-
125	0,54	0,106	78,0	91,5	1,45	29,05
130	0,84	-	72,8	-	3,23	18,8

Tabelle 1c (2. Gruppe = größerer Natriummangel : $12,3 \pm 0,95 \text{ mval/kg KG}$ Natrium entzogen)

KG = Körpergewicht
NB = Nierenbecken

Harnmengen
Inulinkonzentration im Harn
Inulinkonzentration im Serum
Inulin-clearance der rechten Niere

mmHg Blutdruck	$\frac{10^{-3} \text{ g (Urin Blase)}}{\text{Min} \cdot 100 \text{ g KG}}$	$\frac{10^{-3} \text{ g (Urin gest. NB.)}}{\text{Min} \cdot 100 \text{ g KG}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g (Urin Blase)}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g (Urin gest. NB.)}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{ml Serum}}$	Clearance der rechten Niere $\frac{10^{-3} \text{ ml}}{\text{Min} \cdot 100 \text{ g KG}}$
77	0	0	0	0	1,1	0
81	0	0	0	0	1,2	0
82	0,428	0	1,8	0	1,35	0,54
85	0,605	0,198	7,35	5,01	0,9	4,91
87	0,249	0,281	67,0	11,0	1,89	8,8
89	-	-	-	-	4,14	-
92	0,218	0,127	36,0	21,0	3,78	2,06
97	-	-	-	-	1,47	-
99	-	-	-	-	1,59	-
99	-	-	-	-	1,44	-
101	-	0,172	-	55,6	4,8	-
110	-	-	-	-	0,93	-
110	1,115	-	-	-	4,24	5,2
119	-	-	-	-	1,97	-
130	0,836	-	72,8	-	3,23	18,8

h) Harnmenge (vgl. Fig. 3 a,b)

Bei den Kontrolltieren war oberhalb eines Blutdruckes von 35 mmHg Harn in der Blase nachweisbar; bei der 1. Gruppe oberhalb von 75 mmHg und bei der 2. Gruppe oberhalb von 80 mmHg.

Im Nierenbecken der gestauten Niere war bei der Kontrolle oberhalb von 35 mmHg

1. Gruppe oberhalb von 65 mmHg

2. Gruppe oberhalb von 80 mmHg Harn nachweisbar.

Fig. 3 Harnmenge pro Minute pro 100 g Körpergewicht in Abhängigkeit von Blutdruck
(vgl. Tab. 1 a,b,c, Spalte 3,4)

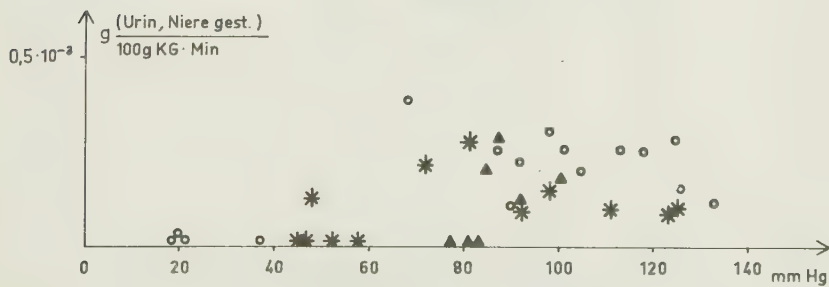
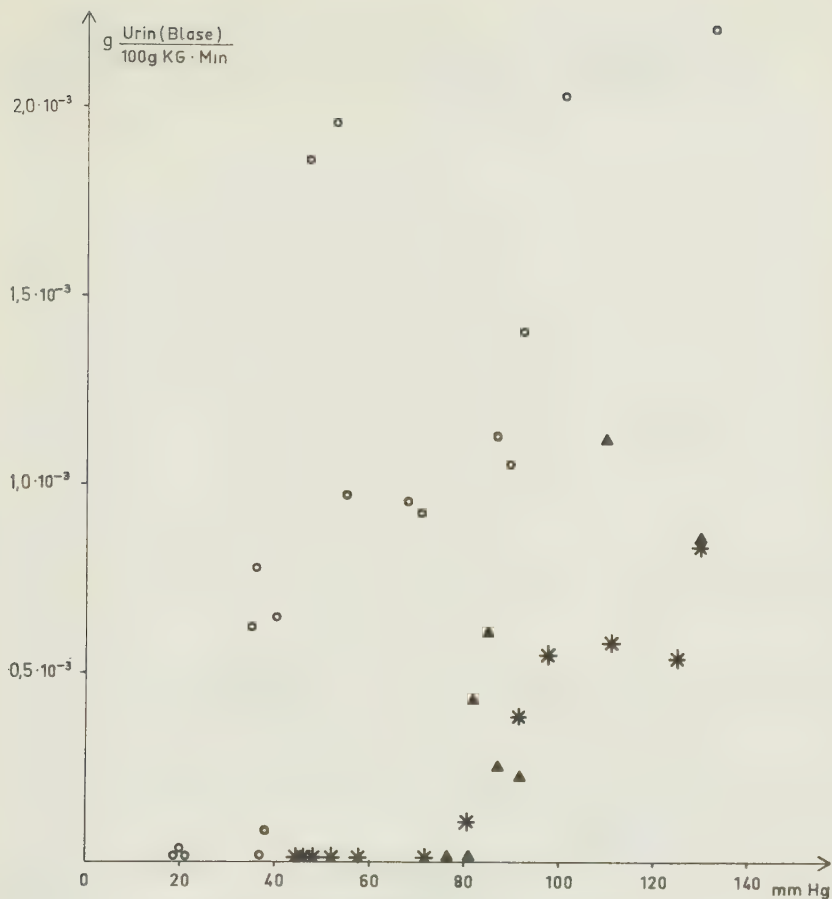
a) Harnmenge, wie sie in der Blase entsprechend der Funktion der ungestauten Niere gefunden wird.

b) Harnmenge, wie sie im Nierenbecken der gestauten Niere gefunden wird.

o Kontrolle

x 1. Gruppe (Natriummangel: $10,1 \pm 1,44$ mval/kg entzogen)

● 2. Gruppe (größerer Natriummangel: $12,3 \pm 0,95$ mval/kg entzogen).



- i) Die Inulinkonzentration im Harn wurde bestimmt und
in Abhängigkeit vom Blutdruck aufgetragen (Fig. 4 a,b;)

Fig. 4 Inulinkonzentration im Harn in mg/g Harn
(vgl. Tab. 1 a,b,c, Spalte 5 und 6)

....a) Urin in der Blase (entspricht der ungestauten Niere)

....b) Urin, gewonnen aus dem Becken der gestauten Niere

o Kontrolle

x 1. Gruppe (Natriummangel: $10,1 \pm 1,44$ mval/kg
entzogen)

• 2. Gruppe (größerer Natriummangel: $12,3 \pm 0,95$ mval/kg
entzogen).

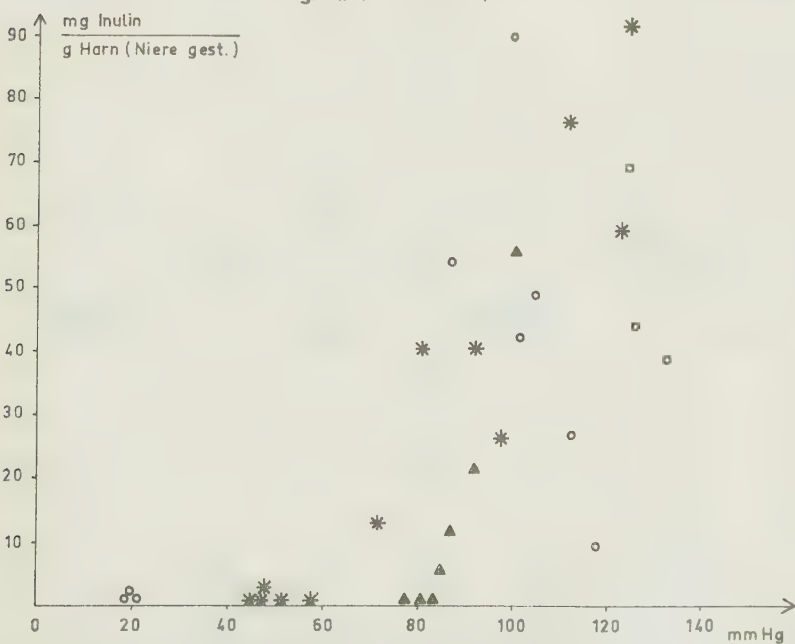
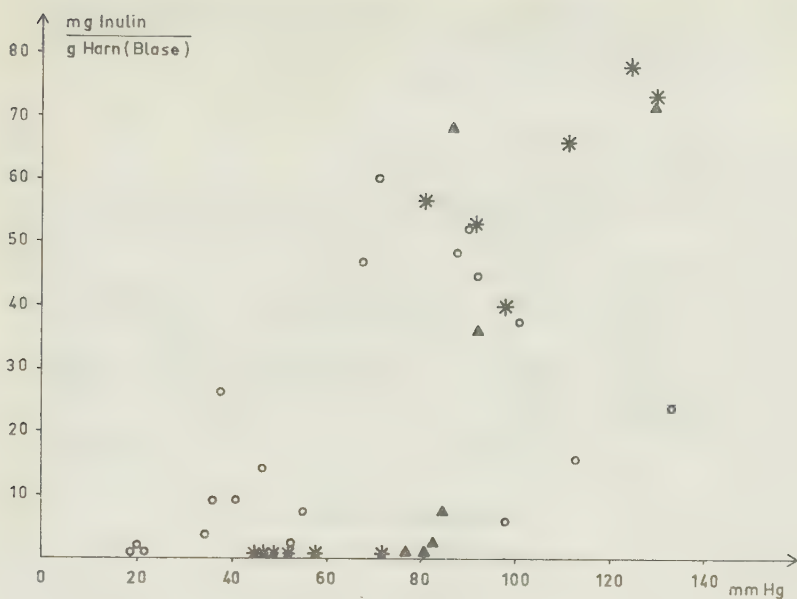


Fig. 5 Inulinkonzentration (mg/g Nierenfeuchtgewicht) in der Nierenrinde und im Mark in Abhängigkeit vom Blutdruck (vgl. Tab. 2 a,b,c Spalte 3,4,5,6)

- a) Kontrolle Rinde
- b) Kontrolle Mark
- c) 1. Gruppe (Natriummangel: $10,1 \pm 1,44$ mval/kg entzogen)
Rinde
- d) 1. Gruppe Mark
- e) 2. Gruppe (größerer Natriummangel: $12,3 \pm 0,95$ mval/kg entzogen)
Rinde
- f) 2. Gruppe Mark

x ungestaute Niere
● gestaute Niere

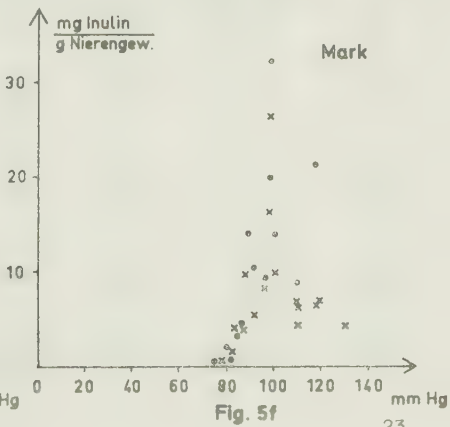
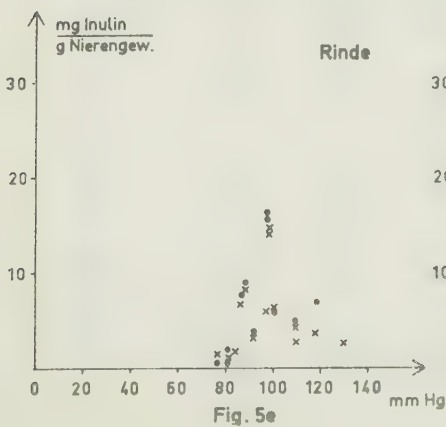
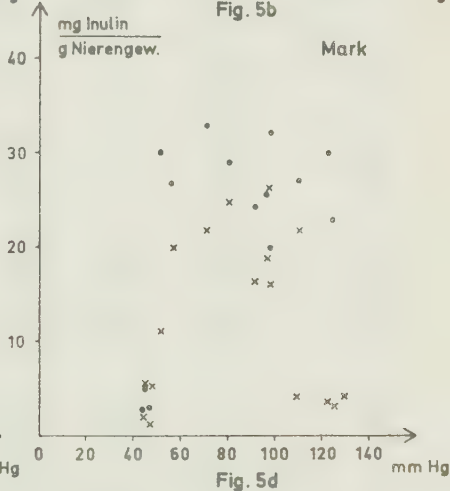
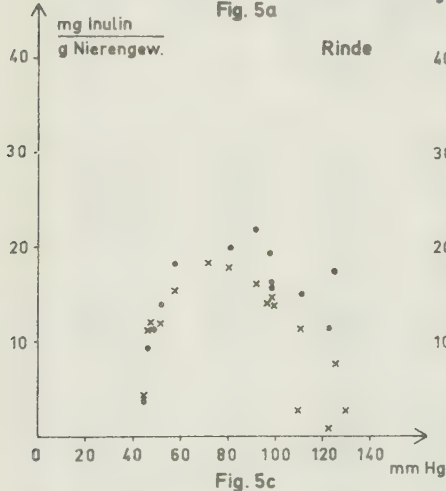
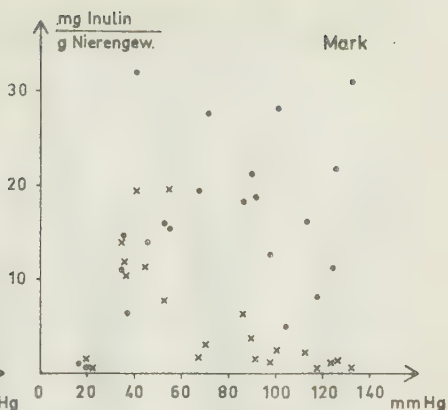
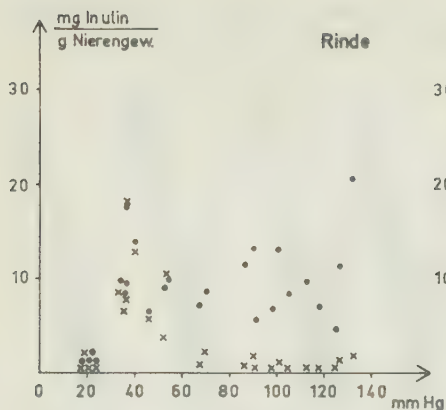


Tabelle 2a Inulinkonzentrationen in der Niere (Kontrolle)

N = Niere ungest.= ungestaut gest.=gestaut

mmHg Blutdruck	<u>mg Inulin (Rinde N ungest.)</u> <u>g Feuchtgewicht</u>	<u>mg Inulin (Rinde N gest.)</u> <u>g Feuchtgewicht</u>	<u>mg Inulin (Mark N ungest.)</u> <u>g Feuchtgewicht</u>	<u>mg Inulin (Mark N gest.)</u> <u>g Feuchtgewicht</u>	<u>Inulinkonz. Mark N ungest.</u> <u>Inulinkonz. Rinde N ungest.</u>	<u>Inulinkonz. Mark N gest.</u> <u>Inulinkonz. Rinde N gest.</u>
19	0,26	0,55	0,07	0,26	0,27	0,47
20	0,73	0,49	0,0	0,28	0,0	0,57
20	1,07	0,54	0,91	0,0	0,85	0,0
20	0,49	0,19	0,08	0,10	0,16	0,53
20	1,37	1,15	0,74	0,73	0,54	0,63
20	0,56	0,6	0,28	0,16	0,50	0,27
20	0,86	1,10	0,0	0,24	0,0	0,22
21	0,52	0,55	0,0	0,0	0,0	0,0
35	8,56	9,68	13,80	10,88	1,6	1,1
36	6,94	8,83	11,43	14,84	1,65	1,68
37	7,75	9,03	10,13	6,60	1,31	0,73
38	18,09	17,74	37,90	40,68	2,1	2,3
41	12,76	13,85	19,05	31,78	1,5	2,3
47	5,77	6,03	11,57	13,90	2,0	2,3
53	3,39	8,98	7,45	15,89	2,2	1,77
55	10,50	9,90	19,53	15,09	1,86	1,52
68	0,80	6,90	1,80	19,40	2,2	2,8
71	2,0	8,8	3,0	27,8	1,5	3,15
87	0,8	11,8	6,4	18,8	8,0	1,6
90	1,9	13,3	3,8	21,1	2,0	1,6
92	0,4	5,5	1,6	18,7	4,0	3,6
98	0,3	6,8	1,0	12,6	3,3	1,85
101	1,2	13,0	2,5	28,0	2,1	2,16
105	0,04	8,2	-	5,0	-	0,61
113	0,7	9,7	2,4	16,3	3,4	1,68
118	0,2	6,97	0,57	8,2	2,85	1,18
125	0,6	4,8	1,4	11,0	2,3	2,3
126	1,1	11,1	1,4	21,9	1,27	1,97
133	1,9	20,7	0,6	31,0	0,31	1,5

Tabelle 2b Inulinkonzentrationen in der Niere
(1. Gruppe = Natriummangel : $10,1 \pm 1,44$ mval/kg KG
Natrium entzogen)

N = Niere ungest.=ungestaut gest.=gestaut

mmHg Blutdruck	<u>mg Inulin (Rinde N ungest.)</u> <u>g Feuchtgewicht</u>	<u>mg Inulin (Rinde N gest.)</u> <u>g Feuchtgewicht</u>	<u>mg Inulin (Mark N ungest.)</u> <u>g Feuchtgewicht</u>	<u>mg Inulin (Mark N gest.)</u> <u>g Feuchtgewicht</u>	<u>Inulinkonz. Mark N ungest.</u> <u>Inulinkonz. Rinde N ungest.</u>	<u>Inulinkonz. Mark N gest.</u> <u>Inulinkonz. Rinde N gest.</u>
45	4,2	3,6	2,0	2,2	0,477	0,61
46	11,4	9,2	5,3	5,2	0,465	0,565
48	11,9	11,2	1,4	2,6	0,118	0,232
52	11,6	13,6	11,1	30,0	0,956	2,2
58	15,4	18,0	20,0	26,6	1,3	1,48
72	18,2	-	21,9	32,9	1,2	-
81	17,8	19,9	24,6	29,0	1,38	1,46
92	16,1	21,9	16,1	24,2	1,0	1,105
98	14,1	19,4	18,6	26,0	1,32	1,34
99	14,3	15,9	26,1	32,1	1,825	2,02
99	13,8	16,0	16,0	19,9	1,16	1,24
110	2,5	-	4,2	-	1,68	-
111	11,2	15,0	21,9	27,0	1,96	1,8
123	0,7	11,3	3,4	30,0	4,85	2,66
125	7,7	17,3	3,2	22,9	0,415	1,325
130	2,5	-	4,1	-	1,64	-

Tabelle 2c Inulinkonzentrationen in der Niere

(2. Gruppe = größerer Natriummangel : $12,3 \pm 0,95$ mval/kg
KG Natrium entzogen)

N = Niere ungest.=ungestaut gest.=gestaut

mmHg Blutdruck	$\frac{\text{mg Inulin (Rinde N ungest.)}}{\text{g Feuchtgewicht}}$	$\frac{\text{mg Inulin (Rinde N gest.)}}{\text{g Feuchtgewicht}}$	$\frac{\text{mg Inulin (Mark N ungest.)}}{\text{g Feuchtgewicht}}$	$\frac{\text{mg Inulin (Mark N gest.)}}{\text{g Feuchtgewicht}}$	$\frac{\text{Inulinkonz. Mark N ungest.}}{\text{Inulinkonz. Rinde N ungest.}}$	$\frac{\text{Inulinkonz. Mark N gest.}}{\text{Inulinkonz. Rinde N gest.}}$
77	1,2	0,4	0,4	0,03	0,333	0,075
81	0,6	1,7	-	1,8	-	1,06
82	1,1	1,4	1,1	0,5	1,0	0,357
85	1,7	1,8	3,8	3,0	2,235	1,665
87	6,5	7,7	3,8	4,0	0,585	0,52
89	8,1	8,4	9,6	13,6	1,18	1,62
92	3,3	3,5	5,2	10,2	1,58	2,92
97	5,6	-	8,2	9,4	1,46	-
99	13,8	16,0	16,0	19,9	1,16	1,24
99	14,3	15,9	26,1	32,1	1,825	2,02
101	6,2	6,0	9,7	13,8	1,565	2,3
110	2,5	-	4,2	-	1,68	-
110	4,3	4,6	6,3	8,85	1,465	1,92
119	3,5	6,6	6,5	21,0	1,85	3,18
130	2,5	-	4,1	-	1,64	-

Fig. 6 Regressionsgeraden zur abschnittweisen Beschreibung der Kurven, um welche die Inulinkonzentration streuen, wie sie in Fig. 5 abgebildet sind. (vgl. Tab. 3)

- a) Kontrolle Rinde
- b) Kontrolle Mark
- c) 1. Gruppe (Natriummangel: $10,1 \pm 1,44$ mval/kg entzogen)
Rinde
- d) 1. Gruppe Mark
- e) 2. Gruppe (größerer Natriummangel: $12,3 \pm 0,95$ mval/kg entzogen)
Rinde
- f) 2. Gruppe Mark

ungestaut —————
 gestaut - - - - -
 anurische Tiere (gestaut + ungestaut) -.-.-.-.-
 starke Streuung + + + + +

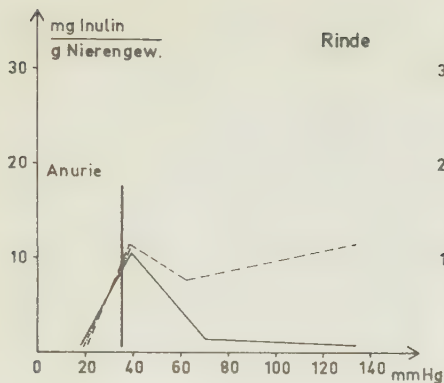


Fig. 6a

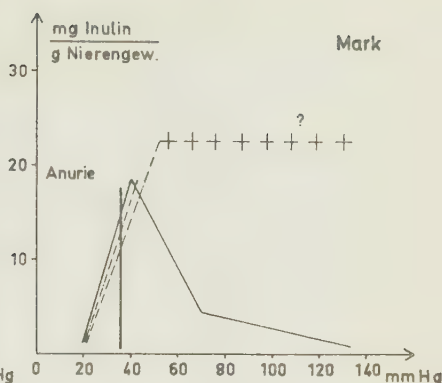


Fig. 6b

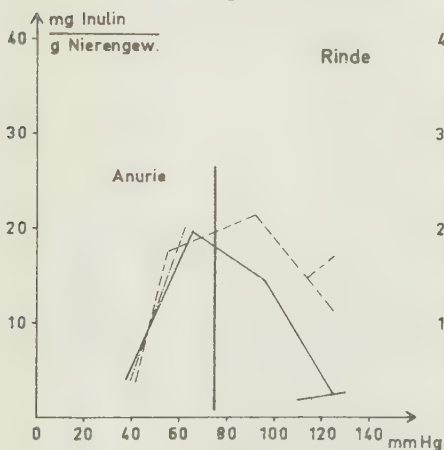


Fig. 6c

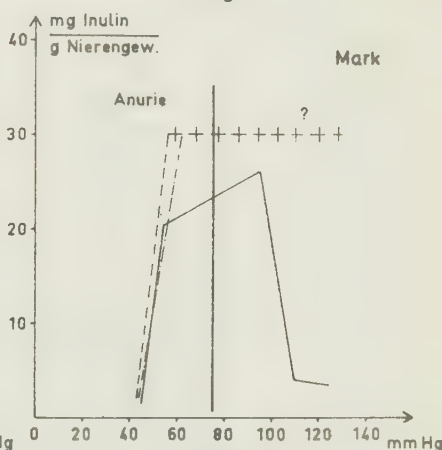


Fig. 6d

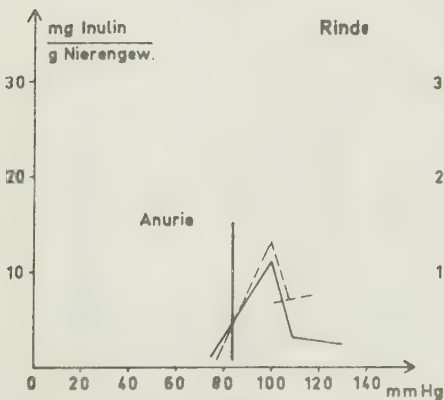


Fig. 6e

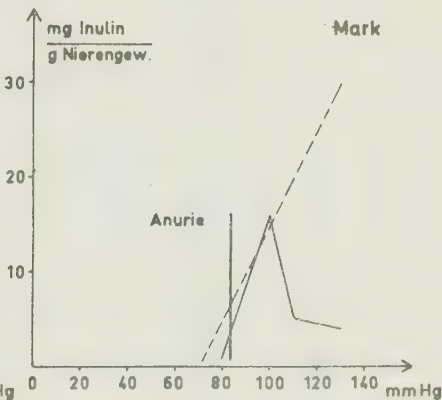


Fig. 6f

Tab. 3 a Kontrolle

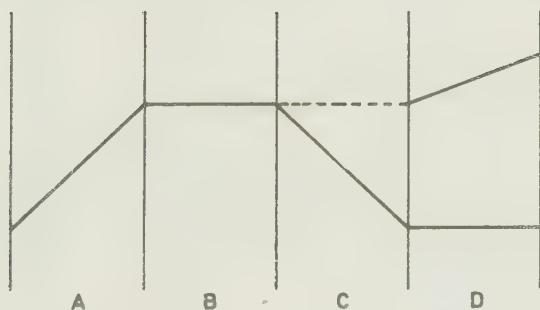
	A	B	C	D
Rinde (ungestaute Niere)	$y=0,52x - 9,68$ $r=0,894 \quad p<0,01$		$y=-0,7x + 22,31$ $r=-0,615 \quad p>0,1$	$y=-0,0067x + 1,63$ $r=-0,18 \quad p>0,1$
(gestaute Niere)	$y=0,596x-11,28$ $r=0,99 \quad p<0,001$	$y=-0,162x+17,66$ $r=-0,47 \quad p>0,1$		$y=0,054x + 4,39$ $r=0,23 \quad p>0,1$
(ungestaute+gest.N)	$y=0,56x -10,51$ $r=0,99 \quad p<0,001$			
Mark (ungestaute Niere)	$y=0,893x-17,62$ $r=0,99 \quad p<0,001$		$y=-0,488x+37,74$ $r=-0,49 \quad p>0,1$	$y=-0,055x + 8,01$ $r=-0,627 \quad p<0,05$
(gestaute Niere)	$y=0,7x -13,78$ $r=0,99 \quad p<0,001$			sehr starke Streuung
(ungestaute+gest.N)	$y=0,798x-15,7$ $r=0,98 \quad p<0,001$			

Kurvenabschnitte A,B,C,D vgl. Skizze Seite 31

Mit Hilfe von Regressionsgeraden wurde versucht, den Kurvenverlauf abschnittsweise zu beschreiben. Die Stärke eines linearen Zusammenhanges wurde mit dem Korrelationskoeffizienten r nach Bravais - Pearson ausgedrückt.

r kann nur zwischen (-1) und $(+1)$ liegen. Hat r den Wert einer dieser beiden Grenzen, so liegt ein vollständiger, linearer Zusammenhang zwischen Blutdruck und Inulinkonzentration vor. Bei $r = 0$ besteht hingegen überhaupt keine Korrelation. Der Wert p gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein linearer Zusammenhang nicht besteht.

Gleichungen der Regressionsgeraden (Tab. 3 a,b,c (folgende Seiten))



Kurvenabschnitte (vgl. Fig. 6 a - f)

Tab. 3 b 1. Gruppe (Natriummangel: $10,1 \pm 1,44$ mval/kg KG Natrium entzogen)

	A	B	C	D
Rinde (ungestaute Niere)	$y=0,595x-18,7$ $r=0,77 \quad p>0,1$	$y=-0,166x+30,65$ $r=-0,963 \quad p<0,01$	$y=-0,427x+56,44$ $r=-0,954 \quad p<0,01$	$y=2,5$
(gestaute Niere)	$y=0,935x-35,38$ $r=0,93 \quad p<0,05$	$y=0,111x+11,37$ $r=0,985 \quad p>0,1$	$y=-0,339x+52,8$ $r=-0,998 \quad p<0,01$	$y=0,165x-3,23$
(ungest.+gest.Niere)	$y=0,764x-27,1$ $r=0,852 \quad p<0,01$			
Mark (ungestaute Niere)	$y=1,385x-61,0$ $r=0,945 \quad p<0,05$	$y=0,154x+11,2$ $r=0,95 \quad p<0,05$	$y=-1,35x+153,21$ $r=-0,87 \quad p>0,1$	$y=-0,065x+11,3$ $r=0,997 \quad p<0,05$
(gestaute Niere)	$y=2,19x-95,7$ $r=0,845 \quad p<0,1$			<u>sehr starke</u> <u>Streuung</u>
(ungest.+gest.Niere)	$y=1,795x-78,76$ $r=0,824 \quad p<0,01$			

Tab. 3 c 2. Gruppe (größerer Natriummangel: $12,3 \pm 0,95$ mval/kg KG Natrium entzogen)

	A	B	C	D
Rinde (ungestaute Niere)	$y=0,448x-34,7$ $r=0,765$ $p<0,01$		$y=-0,842x + 95,61$ $r=-0,877$ $p<0,1$	$y=-0,0417x+8,1$ $r=-0,456$ $p>0,1$
(gestaute Niere)	$y=0,545x-42,32$ $r=0,783$ $p<0,01$		$y=-0,914x + 104,12$ $r=-0,787$ $p>0,1$	$y=0,0333x + 2,63$
Mark (ungestaute Niere)	$y=0,725x-57,36$ $r=0,759$ $p<0,05$		$y=-1,26x + 142,96$ $r=-0,814$ $p<0,1$	$y=-0,046x + 10,21$ $r=-0,337$ $p>0,1$
(gestaute Niere)	$y=0,526x-38,76$ $r=0,673$ $p<0,05$			

Kurvenabschnitte A,B,C,D vgl. Skizze Seite 31

j) Inulinkonzentration im Nierengewebe

(vgl. Fig. 5 und 6; Tab. 2 a,b,c Spalte 3 - 6; Tab. 3)

Tragen wir die Inulinkonzentration im Nierengewebe blutdruckabhängig auf, so erhalten wir entsprechend der verschiedenen Bestimmungsreihen 12 Kurvenbilder.

Gemeinsam ist allen Kurven folgender Verlauf:

In einem sehr niederen Blutdruckbereich beginnt die Kurve mit einer Inulinkonzentration, die nahe bei Null liegt. Daran anschließend steigt die Kurve blutdrucklinear an.

In den Geweben der gestauten Niere bleibt die Inulinkonzentration auf einem hohen Wert. Die Konzentration in der Rinde der gestauten Niere durchläuft dabei ein geringes Minimum.

In den Geweben der ungestauten Niere fällt die Inulinkonzentration nach dem Erreichen eines Maximums wieder ab und strebt einem konstanten niederen Wert zu.

Ein Vergleich der einzelnen Daten ist anhand von Fig. 5 und 6 oder der Tabelle 2 möglich. Sie wichtigsten Ergebnisse sind:

- 1) Der Anstieg der Kurven ist bei Natriummangel in einen höheren Blutdruckbereich verschoben, und zwar um 20 mmHg bei einem Natriumentzug von $10,1 \pm 1,44$ mval/kg und um 60 mmHg bei einem Natriumentzug von $12,3 \pm 0,95$ mval/kg.
- 2) In dem ansteigenden Kurventeil ist kein Unterschied zwischen den Werten der ungestauten und der gestauten Niere des gleichen Tieres festzustellen.
- 3) An der Kurve der 1. Gruppe (Natriumentzug von $10,1 \pm 1,44$ mval/kg) fällt auf, daß kein gipfelförmiges Maximum, sondern ein flacher, an ein Plateau erinnernder, mittlerer Kurvenabschnitt vorhanden ist.

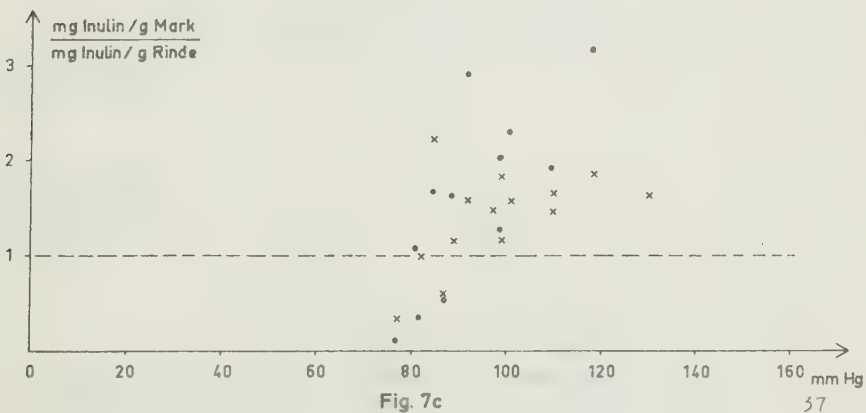
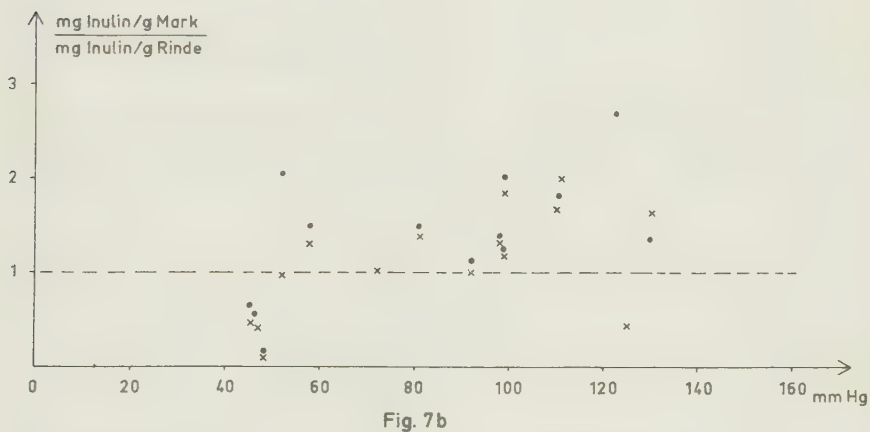
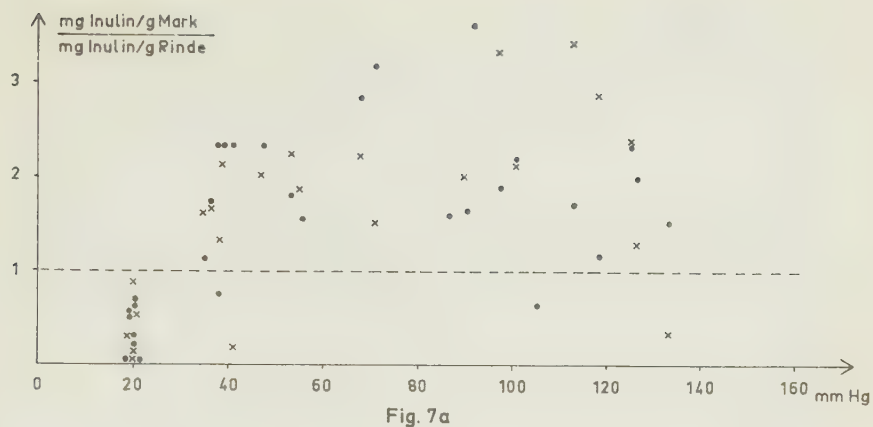
3) berechnete Werte:

- a) Bildet man den Quotienten aus der Inulinkonzentration in Nierenmark und Nierenrinde, so besagt ein Wert größer als 1, daß das Mark die höhere Konzentration aufweist, ein Wert kleiner als 1, daß die Konzentration in der Rinde höher liegt (vgl. Tab. 2 a,b,c Spalte 7 und 8; Fig. 7 a,b,c).

Die Inulinkonzentration liegt bei beginnender Filtration in der Rinde, später im Mark höher.

Fig. 7 Quotient aus Inulinkonzentration von Nierenmark und Rinde (vgl. Tab. 2 a,b,c Spalte 7 und 8)

- a) Kontrolle
- b) 1. Gruppe (Natriummangel: $10,1 \pm 1,44$ mval/kg entzogen)
- c) 2. Gruppe (größerer Natriummangel: $12,3 \pm 0,95$ mval/kg entzogen)
- x ungestaute Niere
- gestaute Niere



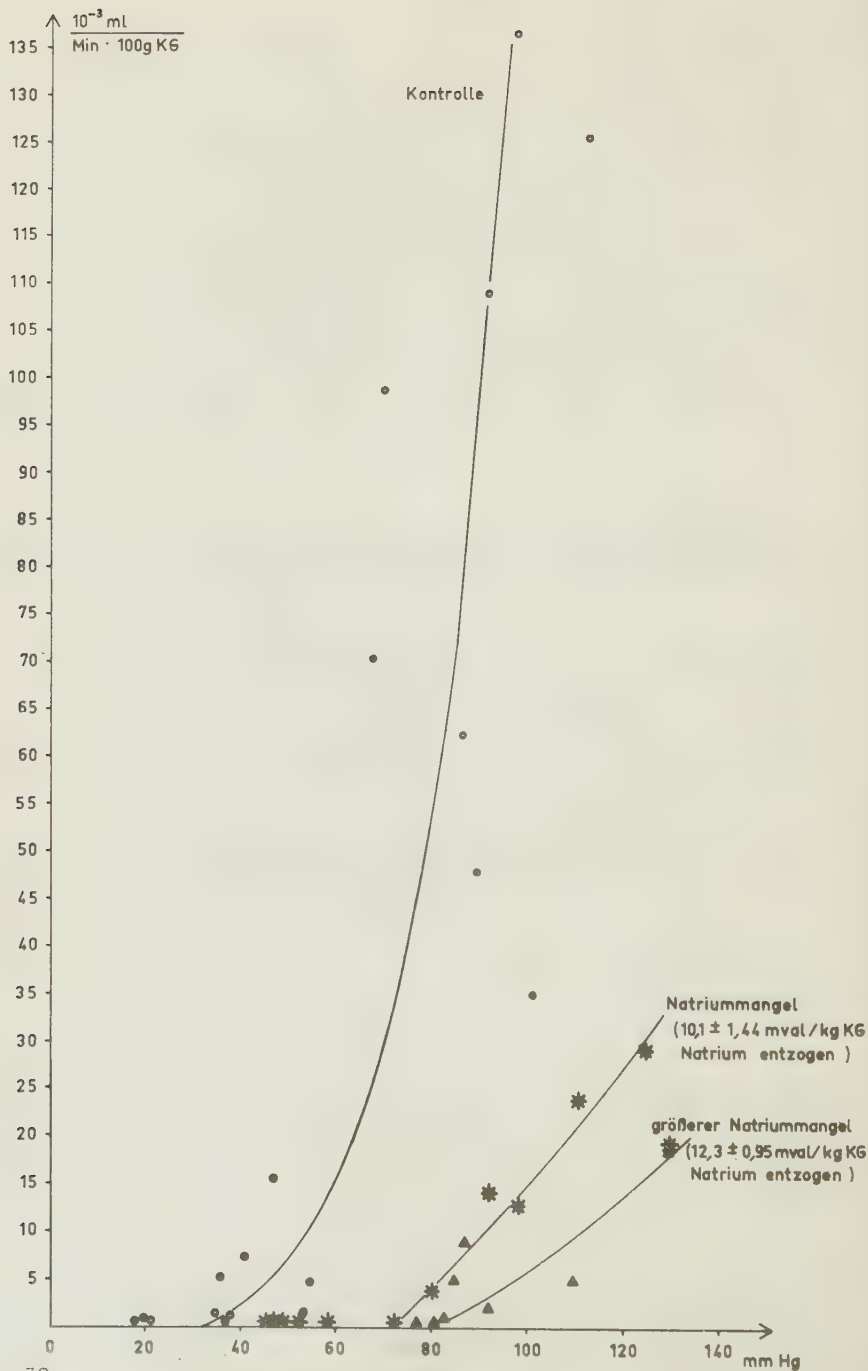


Fig. 6

- b) Berechnung der Filtration der rechten, nicht gestauten Niere nach der Formel für die Inulinclearance
(vgl. Fig. 8 und Tab 1 a,b,c, Spalte 8)

$$\text{ml Clearance} = \frac{\frac{\text{mg}}{\text{ml}} \text{ Inulinkonz. Urin (Blase)} \cdot \frac{\text{ml Urin (Blase)}}{\text{Min} \cdot 100 \text{ g Gew.}}}{\frac{\text{mg}}{\text{ml}} \text{ Inulinkonz. (Serum)}}$$

(Zur Berechnung wurde vorausgesetzt, daß 1 g Urin
1 ml Urin sei.)

Die Werte der Inulinclearance steigen bei der Kontrolle oberhalb von 35 mmHg blutdrucklinear an.

Bei einem Natriumentzug von $10,1 \pm 1,44$ mval/kg Körpergewicht und bei einem Entzug von $12,3 \pm 0,95$ mval/kg ist dies erst oberhalb von 80 mmHg zu beobachten.

Fig. 8 Inulinclearance der rechten Niere
(vgl. Tab. 1 a,b,c Spalte 8)

o Kontrolle

x 1. Gruppe (Natriumentzug von $10,1 \pm 1,44$ mval/kg KG)

● 2. Gruppe (Natriumentzug von $12,3 \pm 0,95$ mval/kg KG)

D) Diskussion:

I. Zusammenfassung der Ergebnisse:

- 1) Bei einem Natriumentzug von $10,1 \pm 1,44$ mval/kg Körpergewicht kam es zu einer isotonen Dehydratation und bei einem Natriumentzug von $12,3 \pm 0,95$ mval/kg zu einer hypotonen Dehydratation.
Dabei war die Natriumkonzentration im Serum in der 1. Gruppe so hoch wie bei der Kontrolle und bei der 2. Gruppe signifikant niedriger.
- 2) Wenn man die Inulinkonzentration in der Niere als Maß für die Filtration benutzt, dann begann die Filtration bei isotoner Dehydratation (1. Gruppe) bei einem Blutdruck von 40 mmHg, bei hypotoner Dehydratation (2. Gruppe) bei 80 mmHg. Diese Werte liegen um 20 bzw. 60 mmHg höher als bei der Kontrolle.

Bei Blutdruckanstieg nahm die Filtration zunächst linear zu. Später setzte die Diurese ein, und somit war nach unserer Methode eine Messung der Filtration nicht mehr möglich. Die Anurie bestand bei der Kontrolle bis zu einem Blutdruck von 35 mmHg, bei isotoner Dehydratation bis 75 mmHg und bei hypotoner Dehydratation bis 80 mmHg.

Die Inulinkonzentration liegt bei Beginn der Filtration in der Rinde, später im Mark höher.
- 3) Bei den Tieren mit Diurese ließ sich die Inulinclearance annähernd berechnen. Die Ergebnisse bei isotoner und bei hypotoner Dehydratation lagen wesentlich niedriger als bei der Kontrolle.

II. Vergleich mit anderen Versuchen zur Pathogenese der akuten Anurie (vgl. Fig. 9):

Gleichfalls eine Verminderung der Filtration fanden Gessler und Mitarbeiter bei Versuchen

- a) mit Crush-Einwirkung (89)
- b) mit Hämatinvergiftung (88,31,34)
- c) mit Hämatinvergiftung und Kochsalzmangel (35)
- d) nach Gabe von Furosemid (36)
- e) nach Volumenverminderung des Extrazellulär-
raumes (90)

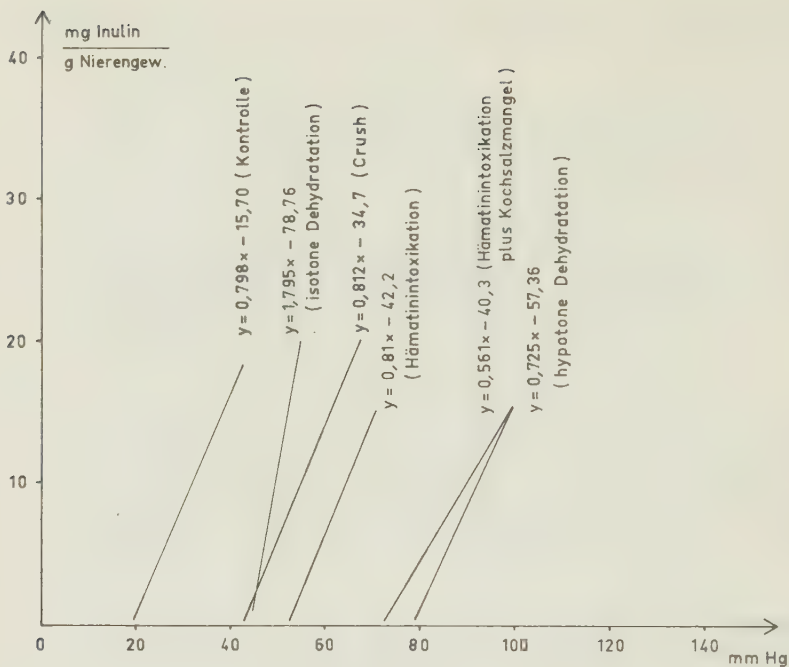


Fig. 9

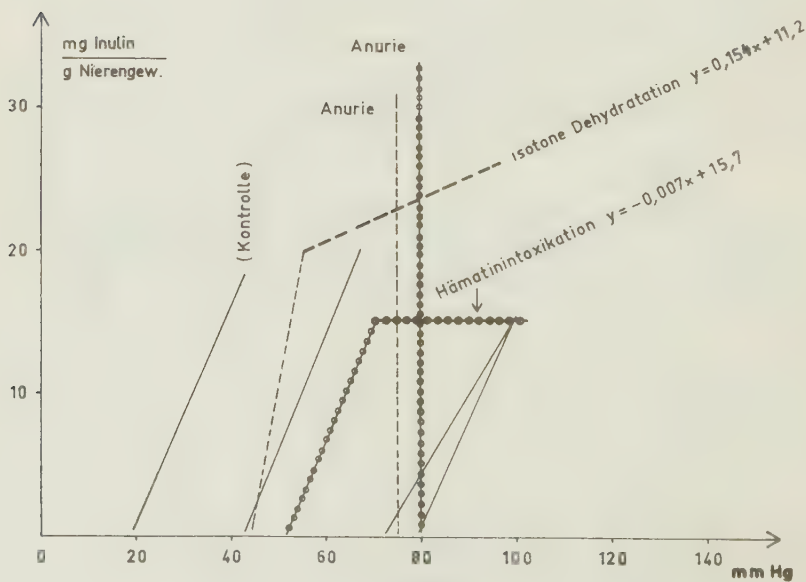


Fig. 10

Fig. 9 Der Beginn der Filtration liegt bei:

- 1) 40 mmHg (20 mmHg höher als bei der Kontrolle) bei isotoner Dehydratation, und bei Crush
- 2) 55 mmHg (35 mmHg höher als bei der Kontrolle) bei Hämatinvergiftung
- 3) 70 mmHg (50 mmHg höher als bei der Kontrolle) bei Hämatinvergiftung mit Kochsalzmangel
- 4) 80 mmHg (60 mmHg höher als bei der Kontrolle) bei hypotoner Dehydratation.

Bei steigendem Blutdruck nimmt die Inulinkonzentration zunächst blutdrucklinear zu. Später fällt sie wieder ab, weil mit Beginn der Diurese Inulin ausgeschieden wird (vgl. Fig. 6).

Vor dem Abfallen der Inulinkonzentration tritt bei isotoner Dehydratation sowie bei Hämatinvergiftung eine Zone mit annähernd konstanter Inulinkonzentration auf - trotz steigenden Blutdrucks (vgl. Fig. 10).

Fig. 10 Erweiterung von Fig. 9 um die Zone, in der die Inulinkonzentration annähernd konstant bleibt. Dies ist der Fall bei isotoner Dehydratation und bei Hämatinvergiftung.

Das Verhalten der Filtratgrößen in Fig. 10 läßt sich vergleichen mit den Filtratgrößen, die Shipley und Study (93) bei der Prüfung der Autoregulation der Niere erhielten.

Unter Autoregulation wird die Fähigkeit der Niere verstanden, sich bei Änderung des arteriellen Blutdrucks im Bereich zwischen 80 mmHg und 180 mmHg so anzupassen, daß eine konstante Perfusionsgröße (73,30,60,93) und eine konstante glomeruläre Filtration resultieren.

Unterstellen wir, daß in den vorliegenden Fällen ein derartiger Mechanismus die Ursache der Plateaubildung ist, dann muß berücksichtigt werden, daß unsere Methode nur Aufschluß über die glomeruläre Filtration gibt, solange eine Anurie besteht.

Fig. 10 zeigt außer dem plateauähnlichen Teil auch die Grenze, bis zu der eine Anurie besteht. Bei höherem Blutdruck wird die Inulinkonzentration im Nierengewebe bestimmt durch die Komponenten:

Filtrationsgröße,
Inulingehalt des extrazellulären Raumes und
Inulinausscheidung durch den Harn.

III. Diskussion über die Pathogenese der glomerulären Filtrationsverminderung und der Anurie

Besteht eine Anurie, so können wir mit unserer Methode folgende Beobachtungen über die glomeruläre Filtration bei extrazellulärem Natriummangel machen:

- 1) Bei Natriummangel setzt die Filtration bei einem höheren Blutdruck ein als bei der Kontrolle.
- 2) Bei gleichem Blutdruck ist das Glomerulumfiltrat kleiner als bei der Kontrolle.
- 3) Bei Natriummangel beginnt die Diurese bei einem höheren Blutdruck als bei der Kontrolle.

Wie sind diese Befunde zu erklären? Wir müssen dazu die Hypothesen zur Pathogenese der akuten Anurie heranziehen.

Akute Anurie:

Beim Menschen spricht man von einer Anurie, wenn weniger als 100 ml Harn pro Tag ausgeschieden werden. - Eine Anurie tritt gelegentlich bei akuter diffuser Glomerulonephritis auf.

Beim akuten Nierenversagen ist die Anurie das häufigste Symptom.

Das akute Nierenversagen verläuft klinisch in vier Phasen:

- 1) Schädigungsphase
- 2) oligo-anurische Phase
- 3) polyurische Phase
- 4) Rekonvaleszenz.

Die oligo-anurische Phase des akuten Nierenversagens kann in manchen Fällen fehlen. Nach der Schädigungsphase wird dann sofort eine Polyurie beobachtet.

Die oligo-anurische Phase äußert sich klinisch in einer fortschreitenden Urämie, die meist rasch zum Tode führt.

Als Ursache eines akuten Nierenversagens kommen in Frage:

1) praerenale Faktoren:

Blutvolumenverlust und Blutdruckabfall
Hämolyse und Myolyse
Exsiccose und Elektrolytstörungen

2) renale Faktoren:

Hypoxie
Intoxikation
Infektion

3) postrenale Faktoren:

Ureterverlegung
Harnverhaltung

Die Aufzählung weist auf die Polyätiologie des akuten Nierenversagens hin.

Die älteren Hypothesen zur Entstehung der akuten Anurie stützen sich auf pathologisch-anatomische Befunde.

Beim akuten Nierenversagen findet man folgende morphologische Substrate:

- 1) geschwollene, blasse Niere (auch in der polyurischen Phase (32))
- 2) Tubulonekrose (72) und zuweilen Tubulorhexis (72);
Tubulus gesäumt von nekrotischen, eosinophilen Zellen und
sich regenerierenden Zellformen (28)
- 3) interstitielles Ödem im späteren Stadium (24) (auch in der polyurischen Phase (71))
- 4) Häm- und Myoglobin-Zylinder im Tubulussystem (auch in der polyurischen Phase inkonstant vorhanden):
granuliert, eosinophil, gelb oder braun pigmentiert (28)

- 5) Tubuluslumen bei Sofortbeobachtung: proximal:erweitert;
distal:erweitert oder verengt (114,11,107)
- 6) in den Markgefäßen und im Interstitium sind gehäuft zu
finden:
Lymphozyten, polymorphkernige Leukozyten und größere
Zellen mit:
rundem Umriß, reichlich Zytoplasma und
bläschenförmigen, manchmal gefaltetem
Kern (28,83)
- 7) intrakapsulärer Raum erweitert (11,8,37) bei Abnahme
des Volumens der Glomerulumkapillare (17)
- 8) Epithelzellschwellung aller Nephronabschnitte (82)
(Glomerulumkapillare, Hauptstückepithelien)
- 9) anoxisch-toxische Schädigung der Mitochondrien (82)

Bohle et al. (11) fanden ausschließlich Tubulusveränderungen. An den Basalmembranen der Glomerula konnte elektronenoptisch keine Veränderung festgestellt werden.

Koffler und Paronetto (53) behaupteten, daß sie immunfluoreszenz-optisch Fibrinogenablagerungen an den Basalmembranen zahlreicher Glomerula nachgewiesen hätten. Sie stützten sich auf Befunde bei vier Autopsiefällen.

Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß es sich dabei um Fälle von Schwartzmann-Sanarelli-Phänomenen gehandelt hat. Es ist bekannt, daß dabei Fibrinthromben in den Arteriolen zu finden sind.

Hypothesen zur Pathogenese der akuten Anurie:

Am ältesten ist die Verstopfungshypothese nach Ponfick (76,120). Dabei wird ein primärer Verschuß der Tubuli durch Eiweiß-Zylinder angenommen. - Diese Vorstellung ist inzwischen vielfach widerlegt worden. Es hat sich herausgestellt, daß die Zylinder in den Tubuli Folge und nicht Ursache der akuten Anurie sind. Die Meinung, daß die Zylinder erst sekundär entstehen, wird auch von Gessler und Mitarbeiter vertreten (34). Bei Ratten mit Hämatinvergiftung stellten sie eine Verlängerung der tubulären Passagezeit fest. Wenn die Strömungsgeschwindigkeit des Primärharns vermindert ist, kann eine vermehrte Wasserresorption erfolgen. Bei totaler Resorption des Primärharns können Stoffe ausfallen und Zylinder können entstehen.

Oliver stellte die Hypothese auf, daß die Tubulorhexis im Mittelpunkt der Pathogenese der akuten Anurie stehe. Danach soll das Ultrafiltrat in das Interstitium und weiter in die Lymphwege abfließen (72,120). Dagegen sprechen Befunde verschiedener Autoren: Biber et al. (9), Flanigan et al. (29), Gessler et al. (34), Ruiz-Guiñazú et al. (83), u.a. - Gessler et al. (34) und Ruiz-Guiñazú et al. (83) konnten bei experimenteller Anurie durch Hämatinvergiftung bzw. Methämoglobinvergiftung keine Diffusion von Lissamin in das Interstitium beobachten.

Aus dem Auftreten eines interstitiellen Ödems schloß Zollinger (118,119), daß möglicherweise eine Steigerung des Innendruckes der Niere die Anurie erzeuge. Er sprach von einem Nierenglaukom. - Eine ähnliche Vorstellung haben Rotter et al. (82). Sie beobachteten eine Schwellung der Epithelzellen in allen Nephronabschnitten nach Abklemmen des Nierenstiels bzw. nach Sublimatvergiftung oder nach Hypoxie. Diese Schwellung habe eine Tamponade des Spalt-raumsystems zwischen den Deckzellen der Glomerulumkapillare zur Folge. Dabei steige der extrakapilläre Druck gegenüber dem intrakapillären derart, daß es zu einer initialen Anurie im Rahmen eines akuten Nierenversagens komme. Die Grundlage dieser Hypothese ist, daß der Filtrationsdruck die Differenz aus intrakapillärem und extrakapillärem Druck ist.

Diese Beziehung lautet detailliert folgendermaßen:

$$\begin{aligned} \text{Filtrationsdruck} = & \\ = & \left(\begin{array}{c} \text{hydrostatischer Druck} \\ \text{im Kapillarlumen} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{hydrostatischer Druck} \\ \text{im Kapselraum} \end{array} \right) - \\ & \left(\begin{array}{c} \text{kolloidosmotischer Druck} \\ \text{im Blutplasma} \end{array} - \begin{array}{c} \text{kolloidosmotischer Druck} \\ \text{im Ultrafiltrat} \end{array} \right) \end{aligned}$$

Die Differenz der kolloidosmotischen Drucke beeinflusst den Filtrationsdruck nur gering.

Gegen die Hypothesen von Zollinger und Rotter sprechen Befunde mehrerer Autoren, die den Innendruck der Niere bei akuter Anurie bestimmten.

Brun et al. (16) fanden den intrarenalen Druck bei 7 von 8 Patienten mit akutem Nierenversagen erniedrigt.

Bohle (13) hält eine mechanische Filtrationssperre nicht für die Ursache des akuten Nierenversagens, weil die Bowman'sche Kapsel dehnbar ist. Die Ausweitung des Kapselraumes kann einen extrakapillären Druckanstieg auffangen.

Thoenes et al. (98) sahen in fast keinem Falle einen Hydrops des Grundplasmas und der Mitochondrien nach Oberflächenbetropfung von Rattennieren mit Kaliumcyanid.

Ruiz-Guiñazú et al. (83) konnten 24 Stunden nach Beginn einer Methämoglobin-Vergiftung bei Ratten keinen Anstieg des tubulären Druckes feststellen. Sie beobachteten außerdem hydrophische Zellen, die an erweiterte Tubuli angrenzten. Dies ist mit der Hypothese nicht vereinbar, daß ein intrarenaler Druckanstieg aufgrund einer Epithelschwellung entstehen soll.

Van Slyke prägte den Begriff : Schockniere (112). Er vertrat die Theorie, daß der entscheidende pathogenetische Faktor des akuten Nierenversagens auf der vaskulären Seite zu suchen sei. Die akute Anurie werde demnach durch eine Verminderung des hydrostatischen Druckes im Kapillarlumen hervorgerufen. Van Slyke nahm eine biphasische Entwicklung des akuten Nierenversagens an. Aufgrund einer Vasokonstriktion bei Blutvolumenmangel und Blutdruckabfall komme es zu einer renalen Ischämie mit zunächst leicht reversibler Funktionsstörung - nach mehreren Stunden zu einer schwer reversiblen Nierenschädigung.

Eine Erniedrigung der renalen Durchblutung reicht aber allein nicht aus, das Entstehen des akuten Nierenversagens zu erklären, denn:

- 1) Reubi et al. (79) stellten fest, daß die Nierendurchblutung bei akutem Nierenversagen größer sein kann als bei einer diffusen chronischen Glomerulonephritis in einer Phase, in der eine normale Diurese oder eine Polyurie besteht.
- 2) Bei einer verminderten Nierendurchblutung entsteht kein Schaden, wenn entsprechend weniger Natrium resorbiert wird. Kramer und Deetjen (21,55,22,56) fanden bei einer Nierendurchblutung von $\frac{7 \text{ ml}}{100 \text{ g} \cdot \text{Min}}$ und bei deren Verminderung bis auf $\frac{2,5 \text{ ml}}{100 \text{ g} \cdot \text{Min}}$ eine lineare Korrelation zwischen Natriumresorption und Sauerstoffverbrauch.
- 3) Bálint (5) zeigte, daß selbst bei tagelang anhaltender Oligurie und hochgradiger Azotämie noch beträchtliche Blutmengen durch die Nieren stömen. - Trueta (108) versuchte diese Erscheinung durch einen reflektorischen, intrarenalen, arterio-venösen Kurzschluß zu erklären, den sog. Oxford - Shunt. Gegen diese Annahme sprechen aber Messungen der Markdurchblutung (54,64,23,65,58) und der PAH - Elimination aus dem Blut.

Van Slyke erkannte später selbst, daß eine Blutdrucksenkung allein die Schockniere nicht erklären könne. Er beobachtete an Hunden, denen er vorher eine größere Blutmenge entnommen hatte, ein starkes Absinken der Nierendurchblutung bereits bei einem Blutdruck zwischen 100 und 120 mmHg (112). Dieser Grad des Abfall ist unter normalen Bedingungen erst bei ca. 60 mmHg zu erwarten.

Ungeklärt bleibt, warum nach Auffüllen des Blutvolumens und nach dem Wiederherstellen eines normalen Blutdrucks die menschliche Schöckniere oft noch wochenlang fortbesteht.

Eine anhaltende Nierenfunktionsverminderung im Sinne eines akuten Nierenversagens kann experimentell verhindert werden - im Gegensatz zu parallel laufenden Kontrollversuchen - durch:

eine Denervierung der Niere (3),
Durchtrennung des Rückenmarks zwischen D₂ und D₅ (3),
Chloralosenarkose (4), und
Ganglionblockade (18).

Diese Maßnahmen verhindern möglicherweise eine neuroreflektorisch ausgelöste, renale Vasokonstriktion und Minderdurchblutung.

Gessler und Mitarbeiter bestimmten bei anurischen Ratten die Filtrationsgröße in Abhängigkeit vom Blutdruck. Ihre Ergebnisse wurden im einzelnen bereits oben mit den Befunden dieser Arbeit über isotone und hypotone Dehydratation verglichen. Bei Anurie nach Crush-Einwirkung, Hämatinvergiftung, Gabe von Furosemid, Volumenverminderung des Extrazellulär-raumes und, - wie unsere Versuche zeigen - bei Natriummangel (isotone und hypotone Dehydratation) ist für die gleiche Rest-Filtration ein höherer Blutdruck erforderlich als bei der Kontrolle. Bezogen auf den gleichen Blutdruck heißt das, daß die Filtration geringer ist als bei der Kontrolle.

Diese Befunde können durch eine Widerstandserhöhung im vas afferens erklärt werden. Der Widerstand ist definiert als Quotient aus Druckabfall und Gefäßzeitvolumen.

Der Druckabfall zwischen Nierenarterie und Nierenvene teilt sich folgendermaßen auf: Bei normalem Blutdruck in der a. renalis herrscht nach mehreren Aufzweigungen in den arteriolae afferentes ein Druck, der annähernd so groß ist wie der mittlere arterielle Druck (Ullrich und Hierholzer 109). Zwischen vas afferens und vas efferens liegt das Glomerulum. Der Druckabfall in ihm hängt wesentlich von der Menge des Ultrafiltrates ab. Durch die Filtration werden normalerweise 16 - 20 % des Plasmavolumens als Ultrafiltrat abgepreßt (109). Die afferenten und efferenten Arteriolen rufen zusammen einen Druckabfall von ca. 85 mmHg hervor, wobei der Druckabfall im vas efferens viel größer ist als im vas afferens. Aus den vasa efferentes gehen die peritubulären Kapillaren hervor, in denen ein mittlerer Druck von 15 mmHg festzustellen ist (41, 115). Beim Rückfluß des Blutes aus dem Nierenparenchym sinkt der Druck um weitere 10 mmHg. Der venöse Abfluß wird durch einen Restdruck von 4 - 5 mmHg bewirkt (41).

Eine Abnahme der Filtration geht mit einer Abnahme des Druckgefälles zwischen vas afferens und vas efferens einher - und umgekehrt. Eine Verminderung des Druckgefälles könnte dadurch hervorgerufen werden, daß sich das vas efferens erweitert. Über einen solchen Mechanismus ist jedoch nichts bekannt.

Bei den älteren Theorien, die bereits erörtert wurden, wird die Abnahme der Filtration durch extrakapilläre Änderungen erklärt (Zylinder im Tubulus, interstitieller Druckanstieg, Tubulorhexis). Bei der Hypothese der vaskulären Genese der Anurie steht dagegen der Widerstand des vas afferens im Mittelpunkt. Der Druckabfall im vas afferens ist normalerweise gering (30). Durch eine Vaskokonstriktion kann der Widerstand sehr wirksam erhöht werden. Er steigt reziprok zur 4. Potenz des Gefäßradius. Dies ergibt sich aus dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz der Hydrodynamik. Die Abhängigkeit des Widerstandes von der Länge des Gefäßes und der Viskosität des Blutes können wir hier außer Betracht lassen.

Wird der Widerstand im vas afferens erhöht, so sinkt der hydrostatische Druck im Glomerulum und damit sinkt auch der Filtrationsdruck und die Filtratmenge. Der Druck in den großen Arterien möge dabei konstant geblieben sein.

Die Konstriktion des vas afferens konnte unmittelbar noch nicht nachgewiesen werden.

Es stellt sich nun die Frage : Wie könnte eine solche Vaskonstriktion zustande kommen? - Bezogen auf unsere Befunde lautet die Frage konkreter : Welche Rolle könnte ein Natriummangel bei der Entstehung einer Konstriktion des vas afferens spielen?

Hypothesen zur Auslösung der Konstriktion des vas afferens:

Für die Steuerung der Konstriktion des vas afferens wird ein besonderes System diskutiert, das Renin-Angiotensin - System.

Braun - Menendez (15) und Page (74) fanden, daß die Niere ein proteolytisches Ferment bildet, das aus dem Substrat der α_2 -Globulinfraktion des Plasmas eine blutdrucksteigernde und gefäßverengende Substanz abspaltet. Das Ferment wurde Renin genannt und die blutdrucksteigernde, gefäßverengende Substanz Angiotensin (Hypertensin).

Angiotensin wirkt auf die Nebennierenrinde ein und kann dort Aldosteron freisetzen (20,59). Es wird diskutiert, ob dieses Aldosteron für die Konstriktion des vas afferens von Bedeutung ist.

Als Bildungsstelle für das Renin im Blut des vas afferens werden die Goormaghtigh'schen epitheloiden Zellen des vas afferens angesehen (12,46,75) (vgl. Fig. 11 und 12).

Histologisch hat man in der Säugetierniere bei Natriummangel eine größere und stärkere Granulierung der Epitheloidzellen

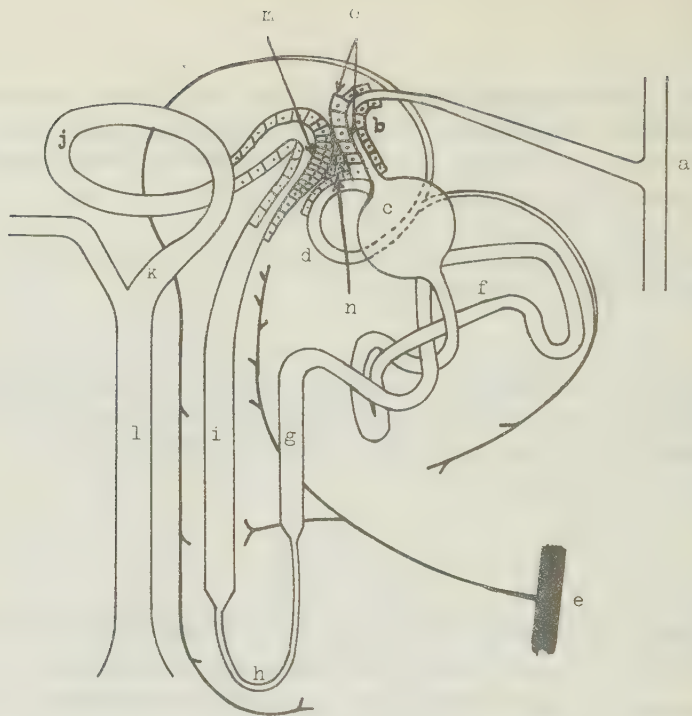


Fig.11

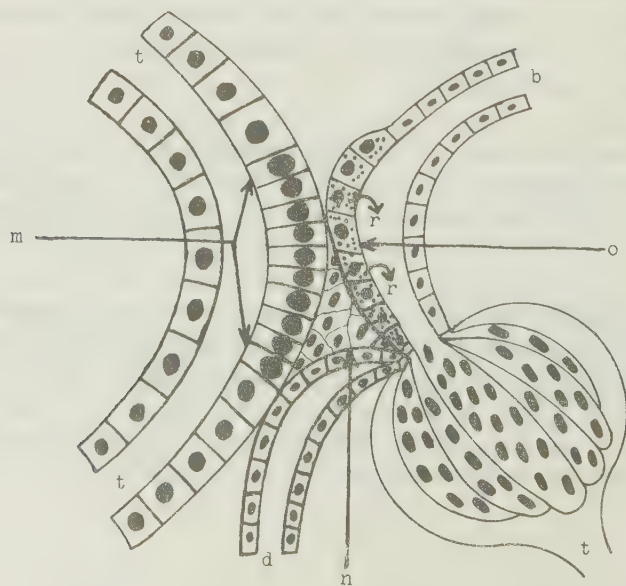


Fig.12

Fig. 11 Schematische Darstellung eines Nephrons

- a) Arterie
- b) vas afferens
- c) Glomerulum
- d) vas efferens
- e) Vene
- f) Tubulus : Hauptstück (pars contorta)
- g) Hauptstück (pars recta)
- h) Überleitungsstück
- i) Mittelstück (pars recta)
- j) Mittelstück (pars contorta)
- k) Schaltstück
- l) Sammelrohr
- m) Macula densa
- n) juxtaglomeruläre Goormaghtigh'sche Zellen
- o) juxtaglomeruläre, epitheloide Zellen des vas afferens

Fig. 12 (Ausschnitt aus Fig. 11) Schematische Darstellung von:

- m) Macula densa
- n) juxtaglomeruläre Goormaghtigh'sche Zellen
- o) juxtaglomeruläre, epitheloide Zellen des vas afferens

- b) vas afferens
- d) vas efferens
- r) Renin (nach Hartroft (46))
- t) Tubulus

gefunden (14,25,105). Hartroft(46) hält diese Grana für Reninansammlungen.

Stimulierung der Reninsekretion:

Für die Stimulierung der Reninsekretion kommen Baro - oder Chemorezeptoren in Frage oder beide gemeinsam.

1) Chemorezeptoren:

Müller (69) beobachtete eine Beeinflussung der Reninsekretion durch den Kaliumhaushalt. Dafür gibt es bisher keine Erklärung.

Es ist bekannt, daß die zirkulierenden Katecholamine einen Einfluß auf die Reninsekretion haben.

Goormaghtigh (40), Thureau (104), Vander (110) und andere nehmen an, daß die Reninsekretion durch Chemorezeptoren in der Macula densa gesteuert werde.

Beim Menschen und bei höher entwickelten Tieren ist die Macula densa ein besonders kernreicher Epithelbezirk in der fröhdistalen Tubuluswand. Sie liegt an der Stelle des Tubulus, wo dieser das vas afferens berührt. Dadurch befindet sich die Macula densa in unmittelbarer Nachbarschaft zu den juxtaglomerulären, epitheloiden Zellen des vas afferens (39). Im Winkel zwischen vas afferens und vas efferens liegen angrenzend an die Macula-densa-Zellen die Goormaghtigh'schen Zellen (38). (vgl. Fig. 11 und 12)

Unter physiologischen Bedingungen fand Thureau (103) im distalen Tubulus nahe der Macula densa eine Natriumkonzentration von rund 25 mval/l. Diese Konzentration liegt wesentlich niedriger als der Plasmaspiegel.

Thureau und Schnermann (102,100) beobachteten bei experimenteller Steigerung der Natriumkonzentration im fröhdistalen Tubulus bis zu isotonen Werten, daß nach 10 - 15 Sekunden das Lumen des zugehörigen proximalen Konvolutes kleiner wurde und nach weiteren 5 Sekunden völlig kollabierte (101). Die Filtration hatte offenbar abgenommen.

Thureau und Mitarbeiter wandten sich nun der Frage zu, ob diese Abnahme der Filtration vom Reningehalt der Niere abhängt.

Der Reningehalt der Niere ist erhöht bei kochsalzarmer Diät (116) und nach Adrenalektomie. Demgegenüber findet man den Reningehalt der Niere vermindert bei kochsalzreicher Diät (116), bei abgeklemmter Nierenarterie der kontralateralen Seite (43), nach Ischämie (43), nach Gabe von hohen Dosen von Cortexon (43,42) und nach Denervation der Niere (Taquini (97)).

Schnermann, Nagel und Thureau (85) verglichen das Verhalten von reninarmen und reninreichen Nieren. Reninarmer Nieren erhielten sie durch kochsalzreiche Ernährung von Ratten - reninreiche Nieren nach kochsalzarmer Diät. Durch retrograde Perfusion des distalen Tubulus mit einer Lösung von 150 mval/l Natrium erhöhten sie die Natriumkonzentration an der Macula densa. Bei reninarmen Nieren konnten sie keine Veränderung feststellen, während bei reninreichen Nieren eine starke Filtratverminderung zu beobachten war.

Versuche mit gleicher Fragestellung machten Wolff, Nagel, Weichert, Dräger, Schwager und Thureau (116) an Hunden. Bei kochsalzarm ernährten Tieren fanden sie den Reningehalt der Niere erhöht auf 16 γ /g Rinde, während er nach kochsalzreicher diätetischer Vorbehandlung auf 3 γ /g erniedrigt war. Sie erzeugten

eine arterielle Hypotonie von 45 mmHg für 4 - 6 Stunden am wachen Tier. Die Hunde mit reninreichen Nieren starben innerhalb von 3 Stunden nach Retransfusion des Blutvolumens mit den klinischen Zeichen eines akuten Nierenversagens. Im Gegensatz dazu überlebten die Tiere mit reninarmen Nieren und wiesen nach 10 Stunden wieder eine normale Filtration auf.

Thurau und Mitarbeiter interpretierten diese Ergebnisse so: Es kommt zu einem Anstieg der Natriumkonzentration an der Macula densa, und dieser ruft eine Reninabgabe aus den Epitheloidzellen des zugehörigen vas afferens hervor. Das freie Renin führt zu der Bildung von Angiotensin, und dieses löst eine Konstriktion des selben vas afferens aus. Durch diese Konstriktion kommt es zu einem Druckabfall im vas afferens und zu einer Verminderung der Filtration.

Bei den Hunden mit reninreichen Nieren wird wahrscheinlich durch die Hypotonie eine überschießende Konstriktion des vas afferens verursacht. Dabei kommt es zu einer akuten Anurie. Diese überschießende Konstriktion des vas afferens könnte die entscheidende Komponente in der Pathogenese des akuten Nierenversagens sein.

Die Tatsache, daß bei reninarmen Nieren keine Filtrationsverminderung bzw. keine persistierende Anurie auftrat - im Gegensatz zu den reninreichen Nieren - spricht für die entscheidende Rolle des Renins.

Teleologisch haben Schnermann, Nagel und Thurau (86) den Mechanismus folgendermaßen interpretiert: Steigt die Natriumkonzentration an der Macula densa, so wird ein größerer Natriumverlust durch eine Konstriktion des vas afferens verhindert. Die Konstriktion führt zu einem Blutdruckabfall und zu einer Verminderung des Filtrats.

Wodurch wird die Macula densa erregt?

Thurau nahm zunächst an, der adäquate Reiz an der Macula densa wäre die Erhöhung der Natriumkonzentration im Tubulus. Später fand er, daß die Erhöhung der Natriumkonzentration im Resorbat an der Macula densa entscheidend ist (104).

Eigler (27) diskutiert einen Natriumkonzentrationsgradienten zwischen Serum und intratubulärer Flüssigkeit als Maß für den Reiz. Wird der Quotient kleiner, so soll ausschließlich eine lokale Renin-Angiotensin-Wirkung zustande kommen, während bei größer werdendem Quotienten die lokale Wirkung blockiert und eine allgemeine Wirkung auftreten soll (26).

Wovon hängt die Ansprechbarkeit des Gefäßes auf Angiotensin ab?

Diese Frage läßt sich nicht spezifisch für das vas afferens beantworten, sondern nur in Bezug auf arterielle Gefäße im allgemeinen.

Die Empfindlichkeit der Gefäße gegenüber der vasokonstriktorisches Eigenschaft des Angiotensins ist vermindert beim sog. Bartter-Syndrom (1), bei Nebennierenrindeninsuffizienz, bei dekompensierter Lebercirrhose, bei Schwangerschaft, bei Dauerinfusion von Angiotensin und bei Natriummangel (50,51). Sie ist dagegen erhöht bei Sympathicotonus (63), bei erhöhtem CO_2 -Gehalt des Blutes, bei Gabe von Cortexon und bei primärem Aldosteronismus. Es wird diskutiert, ob Aldosteron die Ansprechbarkeit des vas afferens auf Angiotensin erhöht und unmittelbar an der Auslösung der Konstriktion beteiligt ist.

Friedman (29a) fand, daß der periphere Widerstand zunimmt, wenn der Quotient $\text{Na (extrazellulär) / Na (intrazellulär)}$ abnimmt. Angiotensin soll zu einer Aufnahme von Natrium in die Zelle führen. Es wird diskutiert, ob ein erhöhter intrazellulärer Natriumgehalt die vasokonstriktorisches Eigenschaften der Gefäße steigert und ob mit diesem Mechanismus die Entstehung eines Hochdrucks erklärt werden kann.

Thurau und Mitarbeiter wandten sich auch der Frage zu, wann die Natriumkonzentration an der Macula densa erhöht ist. Die Konzentration nimmt zu, wenn die Natriumresorption im Tubulus abnimmt oder wenn die Resorption der Filtration nicht schritthält.

Das ist der Fall bei:

a) einer größeren Strömungsgeschwindigkeit im Tubulus.

Cortney, Nagel und Thureau (19) fanden, daß bei einer Steigerung der tubulären Perfusion einer 0,9 %igen Kochsalzlösung die Natriumkonzentration im fröhdistalen Tubulus steigt.

b) Ischämie

Schnermann, Nagel und Thureau (86) beobachteten nach einer Ischämie von 30 - 60 Minuten ein Ansteigen der Natriumkonzentration im fröhdistalen Tubulus von 12 - 71 mval/l auf 140 - 160 mval/l. Gleichzeitig sank die Filtration auf 10 % der Norm.

c) Aldosteronmangel:

Hierholzcr und Windhager (47) beobachteten an Ratten nach Adrenalektomie bei gleichzeitiger Salzrestriktion ein Ansteigen der Natriumkonzentration im distalen Tubulus.

Im Widerspruch zur Theorie von Thureau stehen aber folgende Befunde:

Malnic et al. (62) bestimmten bei Mikropunktionsversuchen die Natriumkonzentration im distalen Tubulus. Nach kochsalzarmer Diät und Gabe von Mannitol war der Quotient-Natriumkonzentration in der tubulären Flüssigkeit dividiert durch Plasmakonzentration-gleich geblieben oder eher erniedrigt als erhöht, wie es nach Thureau zu fordern wäre. Auch die absoluten Werte der Natriumkonzentration im distalen Tubulus blieben gleich oder lagen niedriger.

Bei Natriummangel ist, wie mehrere Autoren feststellten, die Plasmaprotein-konzentration erhöht (E.Schröder (87) u.a.).

Beide Befunde zusammen sprechen für die Theorie von Gross et al. (44) und Vander (111), nach der nicht eine Erhöhung, sondern eine Erniedrigung der tubulären Natrium - load im Bereich der Macula densa den adäquaten Reiz für die Reninsekretion darstellt.

Zu dieser Hypothese paßt auch folgender Befund:

Reubi (78) beobachtete nach einer Kochsalzinfusion eine Zunahme des Glomerulumfiltrates.

Zweifel an der Existenz von Chemorezeptoren im Sinne von Thureau wurden auch von Krause, Dume, Koch und Ochswald geäußert (57,52). Bei Versuchen mit Ratten, denen sie Mannitol, Furosemid und Hydrochlorothiazid gegeben hatten, kamen sie zu Ergebnissen, die mit der Hypothese von Thureau nicht zu erklären sind. Sie maßen das Glomerulumfiltrat, den intratubulären Druck bei freiem Harnfluß und den glomerulären Kapillardruck. Letzteren bestimmten sie indirekt, indem sie den Tubulus mit Öl verschlossen und anschließend den maximalen Druck ermittelten. Nach Thureau wäre zu erwarten, daß mit zunehmendem Harnfluß die Natriumkonzentration an der Macula densa ansteigt, daß Renin freigesetzt wird und daß es zu einer Konstriktion des vas afferens mit anschließender Verminderung der Filtration kommt.

Bei Gabe von Mannitol beobachteten obige Autoren keine Änderung des glomerulären Kapillardruckes, aber eine Abnahme der Filtration. Sie erklärten sich diese Abnahme durch den Anstieg des intratubulären Druckes, der bei zunehmendem Harnfluß zu beobachten war. - Gleiche Ergebnisse stellten sich nach Gabe von Hydrochlorothiazid ein. - Bei Gabe von Furosemid konnten sie keine Abnahme der Filtration feststellen. Der glomeruläre Kapillardruck stieg an. Dies erklärten sie sich durch eine Verminderung

des Strömungswiderstandes im vas afferens. Das ist aber genau das Gegenteil von dem, was nach der Hypothese von Thureau zu erwarten wäre.

Will man die Hypothese der Chemorezeptoren im Sinne von Thureau beibehalten, so muß man annehmen, daß unter obigen Bedingungen die Reizbarkeit der Macula densa vermindert ist, oder daß die zwischengeschalteten Reaktionsglieder im juxtaglomerulären Apparat gehemmt werden (104). Für eine Verminderung der Reizbarkeit der Macula densa durch Furosemid gibt es keinen Beweis. Messungen von Nagel und Karger (70) beschränkten sich auf die Froshhaut. Sie ergaben, daß der Membranwiderstand dort erhöht wird - was jedoch nichts über das Verhalten der Macula densa aussagt.

Die Chemorezeptoren, sowohl im Sinne von Thureau als auch im Sinne von Gross et al. (44) und Vander (111) werden in Frage gestellt durch Versuchsergebnisse, welche wahrscheinlich machen, daß Barorezeptoren für die Stimulierung der Reninausschüttung verantwortlich sind.

2) Barorezeptoren:

Tobian (106) vermutete, daß Barorezeptoren die Reninsekretion hervorrufen, wenn die Wandspannung in den arteriellen Nierengefäßen abnimmt. Nach Skinner (94) sollen die Fühler bei einer Verminderung des Druckes um 20 - 35 mmHg oder auch bei einer Verminderung der Blutdruckamplitude bei unveränderter Nierendurchblutung ansprechen.

Genest et al. (66) beobachteten bei Natriumentzug einen Reninanstieg entsprechend der Verminderung des Plasmavolumens. Durch eine Peritonealdialyse mit 5 %iger Dextroselösung entzogen sie Natrium (ähnlich wie bei unseren Versuchen) und beobachteten nach 60 Minuten einen Anstieg des Reninblutspiegels. Diesen Anstieg konnten sie durch eine gleichzeitige Albumininfusion vollständig, durch eine gleichzeitige Mannitol-Infusion nur partiell verhindern.

Für Barorezeptoren sprechen auch folgende Befunde :

Genest et al. (80) beobachteten nach Gabe von Furosemid ein Ansteigen von Renin und Aldosteron im Blut in Korrelation zu einer Verminderung des Plasmavolumens. Bartter (6) stellte fest, daß eine Dehydratation eine Zunahme und eine Hypervolämie eine Abnahme der Reninfreisetzung beim Menschen hervorruft.

Teleologisch lassen sich die Mechanismen mit Barorezeptoren oder Chemorezeptoren, die auf eine Verminderung der Natriumkonzentration im Tubulus ansprechen, dahingehend deuten, daß ein Volumenverlust verhindert werden soll. Nimmt die Wandspannung ab, so kann das ein Zeichen eines Flüssigkeitsverlustes sein. Eine Verminderung der Natriumkonzentration bedeutet eine Verdünnung des Harns, die zu Wasserverlusten führen kann.

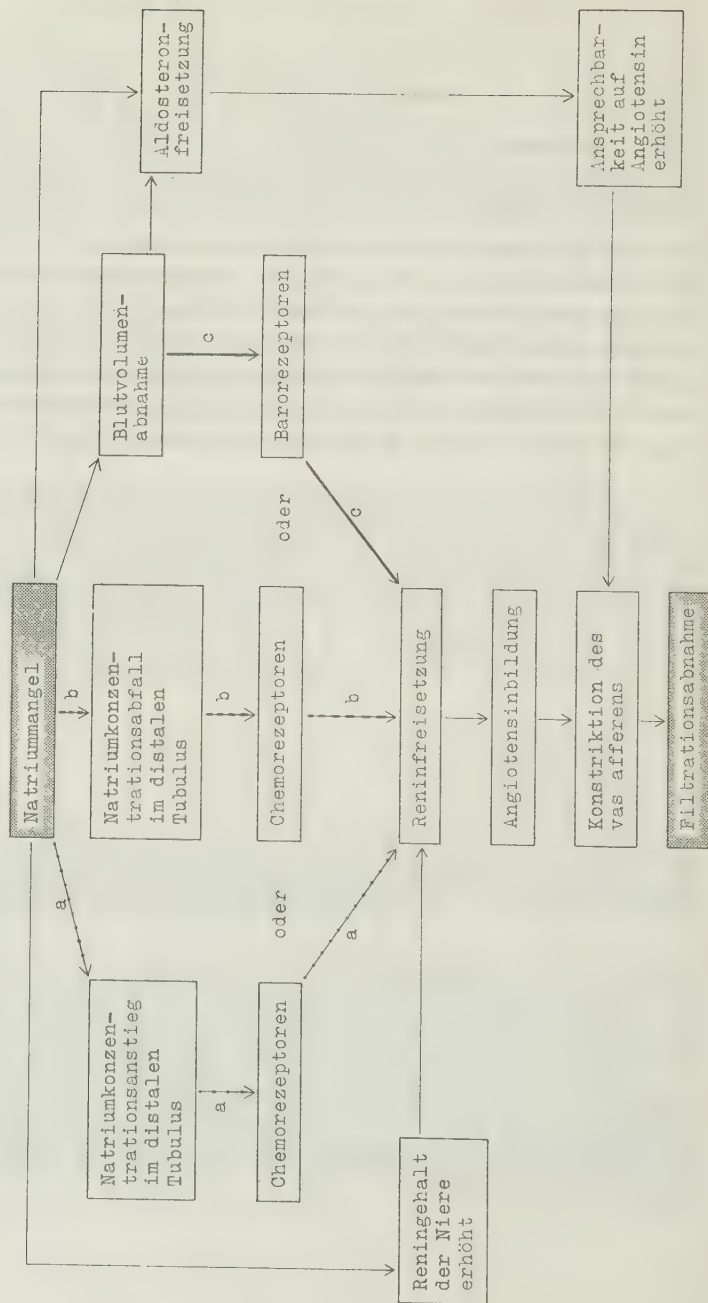
Durch eine Reninfreisetzung und eine Konstriktion des vas afferens kann ein weiterer Flüssigkeitsverlust verhindert werden. Für beide Hypothesen spricht in diesem Zusammenhang, daß im Körper die Volumenregulation gegenüber der Osmoregulation überwiegt (48,2). Bei der Hypothese von Thureau steht dagegen teleologisch die Verhinderung eines Natriumverlustes im Mittelpunkt.

Wie könnte die Abnahme der Restfiltration bei Anurie und Natriummangel mit den vorliegenden Hypothesen erklärt werden?

Bei unseren Versuchen mit Ratten, bei denen wir mit Hilfe einer Peritonealdialyse einen Natriummangel erzeugt hatten, konnten wir eine Abnahme der Restfiltration bei Anurie feststellen. Der Beginn der Filtration sowie der Beginn der Diurese waren erst bei einem höheren Blutdruck zu beobachten als bei der Kontrolle. Fig. 13 zeigt die Wege, auf denen ein Natriummangel entsprechend den oben angeführten Hypothesen zu einer Filtrationsabnahme führen kann.

Fig. 13 Theorien zur Entstehung der Filtrationsabnahme bei Natriummangel.

Die Auslösung der Reninfreisetzung erfolgt entsprechend der Hypothese a (Thurau) oder b (Gross, Vander) oder c (Tobian, Skinner, Genest). Die verschiedenen Hypothesen sind mit den entsprechenden Buchstaben gekennzeichnet.



Wir nehmen an, daß bei Natriummangel durch den Renin-Angiotensin-Mechanismus eine Konstriktion des vas afferens ausgelöst wird. Dabei nimmt der Widerstand in diesem Gefäß zu. Es kommt zu einem Druckabfall und zu einer Verminderung der glomerulären Filtration.

Bei Natriummangel ist das Auftreten dieser Konstriktion erleichtert und deren Stärke erhöht, weil der Reningehalt der Niere bei Natriummangel vermehrt ist. Eine Hyponatriämie ruft wie eine Hypovolämie eine Aldosteronfreisetzung hervor. Aldosteron soll die Ansprechbarkeit des vas afferens auf Angiotensin erhöhen. Daraus könnte eine Verstärkung der Konstriktion resultieren.

Die obigen Hypothesen über die Stimulierung der Reninfreisetzung sollen nun zur Erklärung der Filtratverminderung bei Natriummangel herangezogen werden:

- 1) Nach der Hypothese von Thurnau müßte die Natriumkonzentration an der Macula densa ansteigen. Von den genannten Bedingungen, die zu einem solchen Konzentrationsanstieg führen, käme bei Natriummangel in Frage, daß durch eine Ischämie eine Tubulusschädigung hervorgerufen wird, bei der die Natriumresorption vermindert ist. Die Ischämie kann zustande kommen, wenn mit dem Natriummangel eine starke Dehydratation und Hypovolämie verbunden ist. Die beiden übrigen Ursachen eines Konzentrationsanstieges kommen bei Natriummangel aus folgenden Gründen wohl kaum in Betracht:

- a) Eine schnellere Tubulusspassage ist nicht zu erwarten, wenn die Filtration vermindert ist (wie unsere Versuche ergaben).

- b) Mit einem Aldosteronmangel ist nicht zu rechnen, weil der Natriummangel zu einer

Freisetzung von Aldosteron führt.

Taggert et al. (96) beobachteten eine tubuläre Schädigung, die allein durch Kochsalzmangel hervorgerufen wird. Ob dabei die Natriumresorption vermindert wird und im Anschluß daran die Natriumkonzentration im distalen Tubulus ansteigt, ist unbekannt.

Gegen einen Anstieg der Natriumkonzentration an der Macula densa bei Natriummangel sprechen Messungen von Malnic et al. (62), die keine Erhöhung, sondern eher eine Verminderung ergaben.

2) Nach der Hypothese von Gross et al. (44) und Vander (111) werden Chemorezeptoren erregt, wenn mit dem Natriummangel eine Verminderung der Natriumkonzentration im Bereich der Macula densa auftritt. Die Ergebnisse von Malnic et al. (62) können diese Hypothese stützen. Zu dieser Hypothese paßt auch, daß eine Hyponatriämie wie eine Hypovolämie eine Aldosteronfreisetzung zur Folge haben. Das Aldosteron regt die Resorption von Natrium aus dem Tubulus an, so daß möglicherweise auf diesem Wege eine Erniedrigung der Natriumkonzentration hervorgerufen wird.

3) Barorezeptoren können bei einem Natriummangel erregt werden (66, u.a.), wenn mit diesem eine Dehydratation mit Hypovolämie und Druckabfall verbunden ist.

Wenn man die drei z.Z. vorhandenen Hypothesen zur Erklärung der hier vorliegenden Befunde bei Natriummangel anwendet, so ist es nicht wahrscheinlich, daß die Thureau'sche Vorstellung zutrifft. Dagegen lassen sich mit der Hypothese von Gross und Vander die Befunde zu folgendem Bild einordnen :

Der Natriummangel führt zu einer Erniedrigung der Natriumkonzentration in der intratubulären Flüssigkeit an der Macula densa. Es kommt zu einer Reninfreisetzung im vas afferens und anschließend zu einer Konstriktion dieses Gefäßes. Die Folge davon ist eine Abnahme der glomerulären Filtration.

Die Hypothese mit Barorezeptoren ist in gleichem Maße geeignet, die Verminderung der glomerulären Filtration bei Natriummangel über den Renin-Angiotensin-Mechanismus zu erklären.

Es ist auch möglich, daß sowohl Chemo- als auch Barorezeptoren eine Rolle spielen.

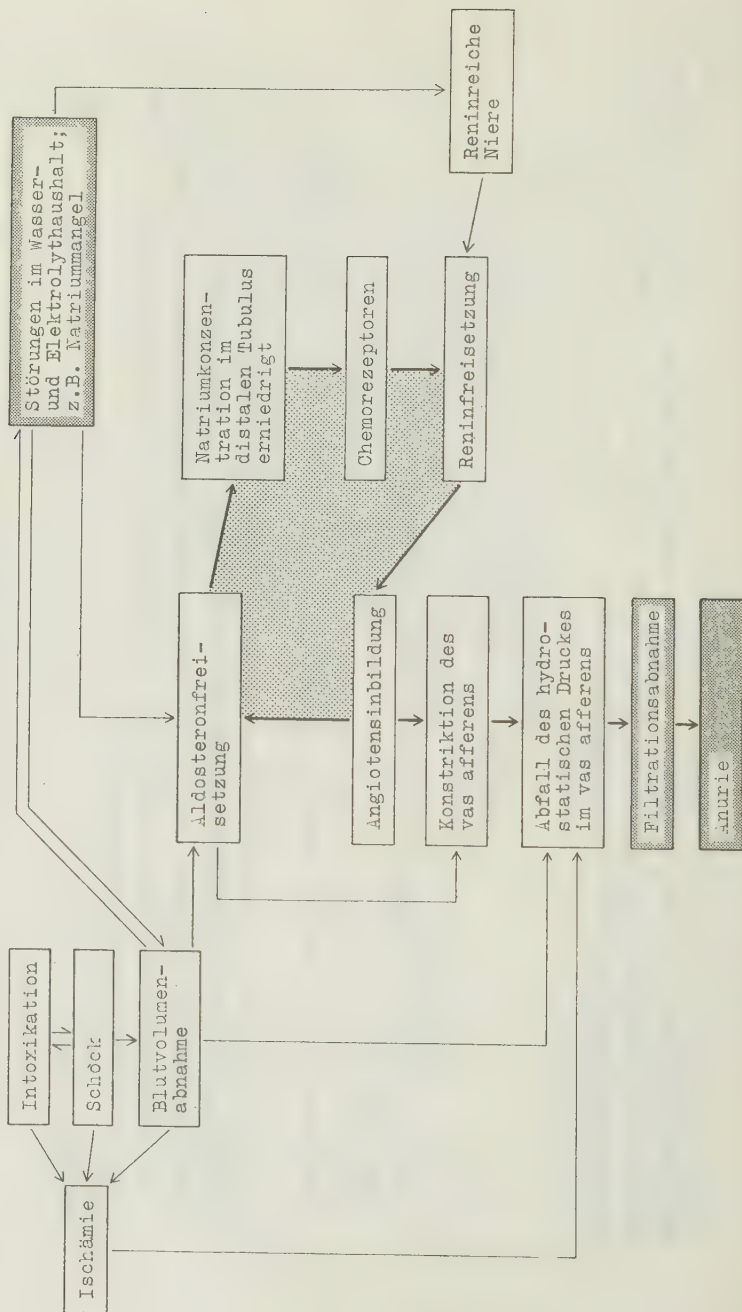
Entsprechend den verschiedenen Hypothesen über die Stimulierung der Reninfreisetzung lassen sich drei Theorien über die Pathogenese der akuten Anurie aufstellen. Bei jeder dieser Theorien ist ein circulus vitiosus denkbar, der zu einer fortlaufenden Reninausschüttung in das vas afferens führt und dabei eine Anurie nach sich zieht und aufrechterhält.

- I) Theorie über die Pathogenese der akuten Anurie in Anlehnung an die Hypothese von Thureau (vgl. Fig. 14).

Der circulus vitiosus schließt sich durch glomeruläre und tubuläre Funktionsstörungen.

Eine tubuläre Funktionsstörung führt zu einem Anstieg der Natriumkonzentration im frühdistalen Tubulus. Dieser Anstieg löst den Renin-Angiotensin-Mechanismus aus, der eine Konstriktion des vas afferens hervorruft. Daraus resultiert eine Abnahme der glomerulären Filtration und eine Anreicherung toxischer Substanzen, die wiederum den Tubulus schädigen. Damit ist der Kreis geschlossen.

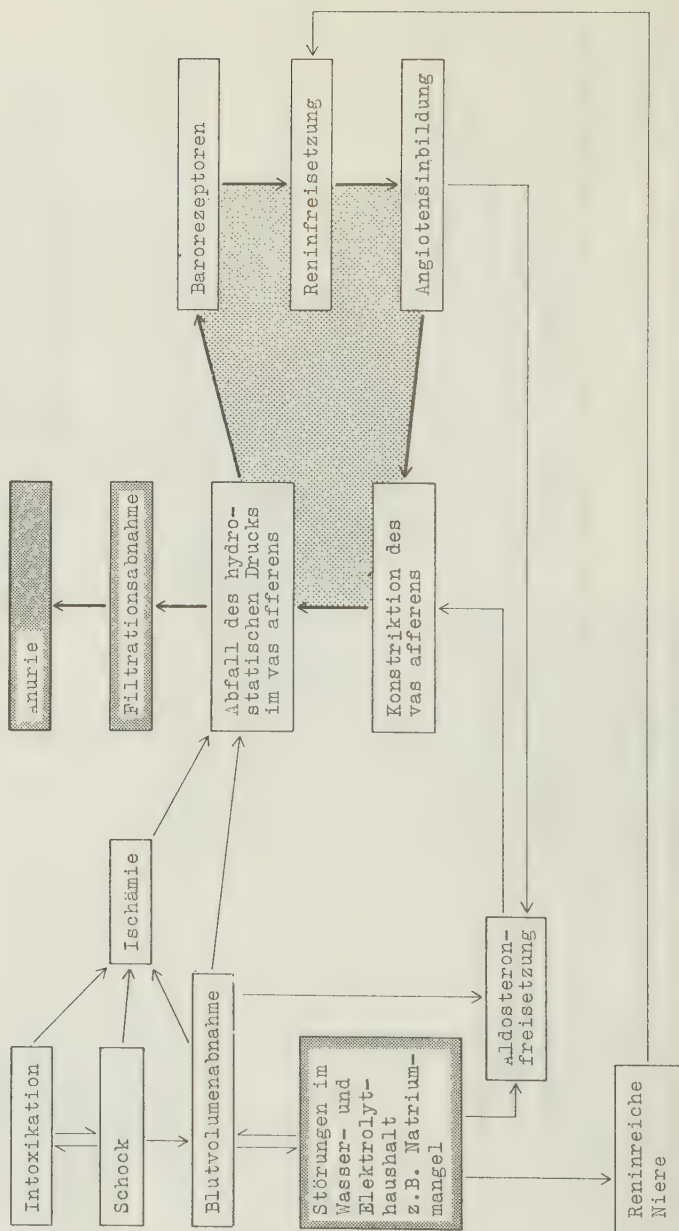
Fig. 15: Schema zur Theorie II über die Pathogenese der akuten Anurie



II) Theorie über die Pathogenese der akuten Anurie in Anlehnung an die Hypothese von Gröss et al. und Vander (vgl. Fig. 15).

Eine Aldosteronfreisetzung führt zu einer gesteigerten Resorption von Natrium aus dem Primärharn. Die tubuläre Natrium-load sinkt. Dadurch werden Chemorezeptoren der Macula densa erregt. Es kommt zu einer Reninsekretion und zu einer Angiotensinbildung. Angiotensin ruft eine Aldosteronfreisetzung hervor - der Kreis ist geschlossen.

Fig. 16: Schema zur Theorie III über die Pathogenese der akuten Anurie



III) Theorie über die Pathogenese der akuten Anurie in Anlehnung an die Hypothese mit Barorezeptoren (vgl. Fig. 16).

Ein Abfall des hydrostatischen Druckes im vas afferens führt zu einer Reninsekretion; das Renin ruft über das Angiotensin eine Konstriktion des vas afferens hervor; dadurch wird der Gefäßwiderstand erhöht und der hydrostatische Druck im vas afferens sinkt weiter ab. Damit ist der Kreis geschlossen.

Sinkt der hydrostatische Druck, so nehmen der Filtrationsdruck und die Filtration ab, bis sie schließlich nicht mehr nachweisbar sind. Der hydrostatische Druck im vas afferens sinkt durch die Konstriktion des Gefäßes stärker als der Druck in den großen Arterien. Dieser Zustand wird nach Normalisierung des allgemeinen Blutdruckes durch den circulus vitiosus aufrechterhalten.

Für alle drei Theorien gilt gemeinsam:

Der circulus vitiosus kann angestoßen werden durch Intoxikation, Schock und Wasser- und Elektrolytstörungen. Es müssen davon mindestens zwei Faktoren zusammentreffen, deren Wirksamkeit vom Grad der Vorschädigung der Niere abhängt (Sarre, Gessler).

- a) Der Schock bewirkt die Filtrationsverminderung über eine Ischämie und Blutvolumenverminderung, die auch eine Störung des Wasser - und Elektrolythaushalts hervorruft.
- b) Eine Intoxikation führt direkt zu einer Tubulusschädigung, aber auch zu einer Ischämie und zu einem Schock.
- c) Bei schweren Störungen im Wasser - und Elektrolythaushalt, z.B. Natriummangel, kann es zu einer Blutvolumenabnahme und zu einem Abfall des hydrostatischen Druckes im vas afferens kommen. Die speziellen Angriffspunkte wurden im Zusammenhang mit der Erklärung der Filtrationsverminderung bei Natriummangel erörtert.

Ein Natriummangel kann demnach eine Oligo-Anurie auslösen, verstärken und aufrechterhalten.

E) Zusammenfassung:

Es wurde ein Natriummangel mit isotoner und ein Natriummangel mit hypotoner Dehydratation bei Ratten erzeugt, indem Natrium mit Hilfe einer Peritonealdialyse dem Körper entzogen wurde. Bestand bei einem Tier nach Senkung des Blutdrucks eine Anurie, so konnten wir die glomeruläre Restfiltration bei Natriummangel ermitteln, indem wir die Inulinkonzentration im Gewebe bestimmten.

Wir fanden:

- 1) Die Filtration beginnt bei einem Natriummangel mit isotoner Dehydratation bei einem Blutdruck von 40 mmHg, bei einem Natriummangel mit hypotoner Dehydratation bei 80 mmHg. Diese Werte liegen um 20 bzw. 60 mmHg höher als bei der Kontrolle.

- 2) Bei gleichem Blutdruck ist das Glomerulumfiltrat kleiner als bei der Kontrolle.
- 3) Bei Natriummangel beginnt die Diurese bei einem höheren Blutdruck als bei der Kontrolle.

Die glomeruläre Filtration setzt also bei Natriummangel verspätet ein, die Filtratmenge ist gegenüber der Kontrolle vermindert und die Anurie besteht weiter in einem Blutdruckbereich, in dem bei den Kontrollversuchen bereits eine Diurese auftritt.

Die Filtrationsverminderung wird nach unserer Meinung durch eine Konstriktion des *vas afferens* bewirkt. Die Folgen der Konstriktion sind eine Widerstandserhöhung und ein Abfall des Druckes in der Kapillare sowie eine Verminderung des Filtrationsdruckes. Als auslösenden Mechanismus für die Konstriktion sehen wir das Renin-Angiotensin-System an.

Bei Natriummangel ist wahrscheinlich die Wirksamkeit dieses Mechanismus verstärkt, weil der Reningehalt der Niere erhöht ist. Eine Hyponatriämie kann außerdem eine Aldosteronfreisetzung hervorrufen. Aldosteron soll die Ansprechbarkeit des *vas afferens* auf Angiotensin erhöhen, wodurch eine weitere Verstärkung der Konstriktion bei Natriummangel möglich ist.

Über die Stimulierung der Reninfreisetzung gibt es verschiedene Hypothesen mit Baro- und Chemorezeptoren: Bei Natriummangel können Barorezeptoren erregt werden, wenn eine Dehydratation mit Hypovolämie und Blutdruckabfall auftritt. - Es ist auch möglich, daß der Natriummangel zu einer Erniedrigung der Natriumkonzentration an der Macula densa führt und dies den adäquaten Reiz für die Reninausschüttung darstellt.

Dagegen ist es **nicht** wahrscheinlich, daß bei Natriummangel die Hypothese von Thirau zutrifft, nach der ein Anstieg der Natriumkonzentration an der Macula densa zu einer Reninfreisetzung führt.

Für die Klinik ergibt sich, daß eine Kochsalzrestriktion bei drohendem akuten Nierenversagen die Gefahr des Auftretens einer akuten Anurie erhöht. Gibt man eine salzarme Diät so führt ein zusätzlicher Salzverlust besonders leicht zum Kochsalzmangelsyndrom und zum akuten Nierenversagen. Daher sollte eine Kochsalzeinschränkung nur bei Hypertonie und Ödembildung eingesetzt werden.

F) Literaturnachweis

- 1 Alexander, M.; F. Praetorius: Zur Abgrenzung des "Bartter-Syndroms" Dtsch. med.Wschr. 92 (1967) 1022
- 2 Arnat, J.O.; O.H. Gauer : Die Diurese infolge Wasserinfusion in die Carotisschlinge des wachen Hundes und ihre Beeinflussung durch kleine Aderlässe. Pflügers Arch.ges.Physiol. 278 (1963/64) 51
- 3 Bálint, P.; A. Fekete; K. László; G. Pintér : Nervous factors in the genesis of posthaemorrhagic anuria Acta physiol. Acad. Sci. hung. 6 (1954) 69
- 4 Bálint, P.; A. Fekete; E. Szalay; I. Taraba : Einfluß der Narkose auf den Verlauf der akuten Niereninsuffizienz. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak.exp. Path. 239 (1960) 497
- 5 Bálint, P.; A. Fekete; S.B. Misik; I. Taraba : Nierenfunktion im Verlauf des akuten Nierenversagens. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak.exp.Path. 242 (1961) 261
- 6 Bartter, F.C.; in einem Klausurgespräch in Titisee 1967 mitgeteilt:
W. Kaufmann, D. Klaus, H. Nieth, G. Schubert, und G. Thiel : Probleme der renovaskulären Hypertonie Arzneimittelforschung 17 (1967) 1065
- 7 Baumann, K.; H. Oelert; G. Rumrich; K.J. Ullrich : Ist Inulin zur Messung des Glomerulumfiltrats beim Warmblüter geeignet? Pflügers Arch.ges.Physiol. 282 (1965) 238
- 8 Beall, D.; E.G.L. Bywaters; R.H.R. Belsey; J.A.R. Miles : A case of crush injury with renal failure Brit.Med.J. (1941/1) 432
- 9 Biber, T.U.L.; M. Mylle; C.W. Gottschalk : Studies by microdissection and micropuncture of the abnormal kidney II.Int.Congr. Nephrology, Prag 1963
- 10 Bland, J.H. : Störungen des Wasser- und Elektrolytgleichgewichtes; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959
- 11 Bohle, A.; Ch. Herfarth, H.-J. Krecke : Beitrag zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen. Klin.Wschr. 38 (1960) 152
- 12 Bohle, A.; F. Walvig: Beitrag zur vergleichenden Morphologie der epitheloiden Zellen der Nierenarteriolen unter besonderer Berücksichtigung der epitheloiden Zellen in den Nieren von Seewasserräben. Klin.Wschr. 42 (1964) 415

- 13 Bohle, A. : Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens
Verh.Dtsch. Ges. Path. 49 (1965) 54
- 14 Bohle, A.M. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen
über die Struktur des Gefäßpols der Niere.
Verh.Dtsch. Ges. Path. 43 (1959) 219
- 15 Braun-Menéndez, E. : Pharmacology of renin and hyperten-
sin. Pharmacol. Rev. 8 (1956) 25
- 16 Brun, C.; C.Crone; H.G. Davidson; J. Fabricius;
H.A. Tybjaerg; N.A. Lassen; O. Munck : Renal
interstitial pressure in normal and in anuric
man : Based on wedged renal vein pressure
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 91 (1956) 199
- 17 Burck, H.-Ch. : Die Bedeutung funktioneller und morpho-
logischer Nierenschäden bei akutem Nierenver-
sagen und nach Ischämie für die Dialysebehand-
lung. Ärztl.Forschung 21 (1967) 271
- 18 Converse, J.G.; A. Boba : An experimental study of arfonad
in hemorrhagic shock in dogs
Ann.Surg. 23 (1957) 420
zitiert nach H. Sarre et al. : Nierenkrankheiten
G. Thieme Verl. 1967 (S. 195)
- 19 Cortney, M.A.; W. Nagel; K. Thureau : A micropuncture study
of the relationship between flow-rate through
the loop of Henle and sodium concentration in
the early distal tubule
Pflügers Arch.ges.Physiol. 287 (1966) 286
- 20 Davis, J.O.; P.M. Hartroft; E.O. Titus; C.C.J. Carpenter;
C.R. Ayers; H.E. Spiegel: The role of the renin-
angiotensin system in the control of aldosterone
secretion. J. Clin. Invest. 41 (1962) 378
- 21 Deetjen, P.; K. Kramer : Na-Rückresorption und O₂-Verbrauch
der Niere. Klin.Wschr. 38 (1960) 680.
- 22 Deetjen, P.; K. Kramer : Die Abhängigkeit des O₂-Verbrauchs
von der Na-Rückresorption
Pflügers Arch.ges.Physiol. 273 (1961) 636
- 23 Deetjen, P.; H. Brechtelsbauer; K. Kramer : Hämodynamik des
Nierenmarks III - Farbstoffpassagezeiten in
äußerer Markzone und V. renalis. Die Durchblu-
tungsverteilung in der Niere.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 279 (1964) 281
- 24 Dible, J.H. : Acute tubular necrosis
Brit.med.J. 1950/I, 1262
- 25 Dunihue, F.W.; W.B. van Robertson : The effect of desoxy-
corticosterone acetate and of Na on the juxta-
glomerular apparatus.
Endocrinology 61 (1957) 293
- 26 Eigler, F.W. in einem Klausurgespräch in Titisee 1967
mitgeteilt: W. Kaufmann, D. Klaus, H. Nieth,
G. Schubert und G. Thiel :
Probleme der renovaskulären Hypertonie
Arzneimittelforschung 17 (1967) 1065

- 27 Eigler, F.W. : Regulierung von Glomerulumfiltrat und arteriellem Blutdruck durch den Natriumgradienten an den Macula-densa-Zellen. Eine Hypothese über die Stimulierung des Renin-Angiotensin-Systems. Zugleich ein Beitrag zur Genese verschiedener Hochdruckformen.
Klin.Wschr. 45 (1967) 23
- 28 Finckh, E.S.; D. Jeremy; H.M. Whyte : Structural renal damage and its relation to clinical features in acute oliguric renal failure.
Quart. J.Med. 31 (1962) 429
- 29 Flanigan, W.J.; D. Oken : Renal micropuncture study on the development of anuria in the rat with mercury-induced acute renal failure.
J. Clin.Invest. 44 (1965) 449
- 29a Friedman, S.M.; C.L. Friedman : Ionic Basis of Vascular Response to Vasoactive Substances.
Canad.med.Ass.J. 90 (1964) 167
- 30 Gertz, K.H.; J.A. Mangos; G.Braun; H.D. Pagel : Pressure in the Glomerular Capillaries of the Rat Kidney and its Relations to Arterial Blood Pressure
Pflügers Arch.ges.Physiol. 288 (1966) 369
- 31 Gessler, U.; V. Heinze : Vergiftung durch intravenöse Hämatinjektion
Ztschrift.f.ges.exper.Med. 135 (1961) 237
- 32 Gessler, U. : Experimentelle Untersuchung zur Entstehung der akuten Anurie.
1. Symposium Gesellsch. Nephrologie 1962
- 33 Gessler, U.; D. Anders; M. Hüllmann : Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der akuten Anurie beim hämorrhagischen Kollaps.
Klin.Wschr. 43 (1965) 765
- 34 Gessler, U.; A. Loreth; K. Schröder; M. Steinhausen : Experimentelle Untersuchung über die glomeruläre Filtration anurischer Ratten nach Hämatinvergiftung
Klin.Wschr. 44 (1966) 628
- 35 Gessler, U.; K. Schröder : Experimental Studies on the GFR during Acute Anuria
III.Int.Cong.Nephrology, Washington 1966, Abstracts
- 36 Gessler, U.; K. Schröder : Über die Beeinflussung der Restfiltration durch extreme Kochsalzverarmung bei experimenteller Anurie.
2. Symp. über aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz, Innsbruck Feb. 1967, (in Druck)

- 37 Goldring, W.; I. Graf : Nephrosis with uremia following transfusion with incompatible blood.
Arch.Int.Med. 58 (1936) 825
- 38 Goormaghtigh, N. : Les segments neuromyo-artériels juxta-glomérulaires du rein
Arch.Biol. 43 (1932) 575
- 39 Goormaghtigh, N. : Existence of an endocrine gland in the media of the renal arterioles
Proc.Soc.Exper.Biol. 42 (1939) 688
- 40 Goormaghtigh, N. : La fonction endocrine des artérioles rénales. Son rôle dans la pathogénie de l'hyper-tension artérielle.
Louvain, Paris 1941
- 41 Gottschalk, C.W.; M. Mylle : Micropuncture study of pressures in proximal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney and their relation to the utereral and renal venous pressures.
Amer.J.Physiol. 185 (1956) 430
- 42 Gross, F.; F. Sulser : Pressorische Substanzen in den Nieren experimentell hypertonischer Ratten.
Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 229 (1956) 374
- 43 Gross, F.; P. Lichtlen : Experimental Renal Hypertension : Renin Content of Kidneys in Intact and Adrenal-ectomized Rats Given Cortexone
Amer.J.Physiol. 195 (1958) 543
- 44 Gross, F.; H. Brunner; M. Ziegler : Renin-Angiotensin System, Aldosterone, and Sodium Balance
Recent Progr. Hormone Res. 21 (1965) 119
- 45 Gutman, J.; C.W. Gottschalk; W.E. Lassiter : Micropuncture study of inulin absorption in the rat kidney.
Science 147 (1965) 753
- 46 Hartroft, P.M.; Juxtaglomerular cells
Circulat.Res. 12 (1963) 525
- 47 Hierholzer, K.; E. Windhagen : Transtubuläre Potentialdifferenzen und intratubuläre Natrium-Konzentrationen in der Niere adrenaletomierter Ratten
Pflügers Arch.ges.Physiol. 279 (1964) R26
- 48 Hungerland, H. : Über die Elektrolytausscheidung durch Niere und Darm.
Klin.Wschr. 38 (1960) 671
- 49 Jahrmärker, H.; M.v.Bubnoff; G. Riecker : Über Hyponatriämie-Syndrome und ihre Analyse durch Elektrolytbestimmung in Erythrozyten
Klin.Wschr. 39 (1961) 317
- 50 Klaus, D.; A. Heizmann; P. Sadowski : Ergebnisse von Bestimmungen des Plasma-Renins
Dtsch.med.Wschr. 92 (1967) 2114
- 51 Klaus, D. : Regulation der Reninsekretion
Dtsch.med.Wschr. 92 (1967) 2128

- 52 Koch, K.M.; Th. Dume; H.H. Krause; B. Ochwaldt : Intratubulärer Druck, glomerulärer Capillardruck und Glomerulumfiltrat während Mannit-Diurese
Pflügers Arch.ges.Physiol. 295 (1967) 72
- 53 Koffler, D.; F. Paronetto : Fibrinogen deposition in acute renal failure.
Amer.J.Path. 49 (1966) 383
- 54 Kramer, K.; K. Thurai; P. Deetjen : Hämodynamik des Nierenmarks I. Capillare Passagezeit, Blutvolumen, Durchblutung, Gewebshämatokrit und O_2 -Verbrauch des Nierenmarks in situ.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 270 (1960) 251
- 55 Kramer, K.; P. Deetjen : Beziehung des O_2 -Verbrauchs der Niere zu Durchblutung und Glomerulusfiltrat bei Änderung des arteriellen Druckes.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 271 (1960) 782
- 56 Kramer, K.; P. Deetjen : Sodium Reabsorption and Oxygen Consumption in the Mammalian Kidney.
Premier Congrès International de Néphrologie Genève et Evian 1960
Verlag S. Karger, Basel 1961 S. 687-691
- 57 Krause, H.H.; Th. Dume; K.M. Koch; B. Ochwaldt : Intratubulärer Druck, glomerulärer Capillardruck und Glomerulumfiltrat nach Furosemid (Lasix^R) und Hydrochlorothiazid (Esidrix^R).
Pflügers Arch.ges.Physiol. 295 (1967) 80
- 58 Kügelgen, A.v.; E. Passarge : Nachweis eines Umgehungskreislaufes in der Hundeniere
Klin.Wschr. 38 (1960) 341
- 59 Laragh, J.H.; M. Angers; W.G. Kelly; S. Lieberman : Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man.
J.Amer.Med.Ass. 174 (1960) 234
- 60 Leichtweiss, H.-P.; H. Schröder; Ch. Weiss : Die Beziehung zwischen Perfusionsdruck und Perfusionsstärke an der mit Paraffinöl perfundierten isolierten Rattenniere.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 293 (1967) 303
- 61 Little, J.M. : A modified diphenylamine procedure for the determination of inulin.
J.biol.Chem. 180 (1949) 747
- 62 Malnic, G.; R.M. Klose; G. Giebisch : Micropuncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat nephron.
Amer.J.Physiol. 211 (1966) 529
- 63 McCubbin, J.W.; R.S. de Moura; J.H. Page; F. Olmstedt : Arterial Hypertension Elicited by Subpressor Amounts of Angiotensin
Science 149 (1965) 1394

- 64 Meier, M.; H. Brechtelsbauer; K. Kramer : Differenzierung der Durchblutung des Nierenmarks.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 278 (1963/64) 47
- 65 Meier, M.; H. Brechtelsbauer; K. Kramer : Hämodynamik des Nierenmarks IV.Farbstoffverdünnungskurven in verschiedenen Abschnitten des Nierenmarks.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 279 (1964) 294
- 66 Ménard, J.; R. Boucher; J. Genest
bisher unveröffentlicht; zitiert nach :
J. Rosenthal, R. Boucher, W. Nowaczynski,
J. Genest : Acute changes in plasma volume,
renin activity, and free aldosterone levels
in healthy subjects following furosemideadmini-
stration.
Canad.J.Physiol. and Pharmacol. 46 (1968) 85
- 67 Messchan, J.; W.E. Dayton; H.E. Schmid; F.C. Watts :
The utilization of J¹³¹ labeled Renografin as
an inulin substitute for renal clearance rate
determination.
Radiology 81 (1963) 974
- 68 Moore, F.D. : Typische Veränderungen im Wasser-Elektrolyt-
Haushalt infolge von Trauma, chirurgischem Ein-
griff und Krankheit.
Schweiz.med.Wschr. 88 (1958) 1092, 1115, 1137
- 69 Müller, A.F. in einem Klausurgespräch in Titisee 1967
Mitgeteilt : W. Kaufmann, D. Klaus, H. Nieth,
G. Schubert und G. Thiel : Probleme der reno-
vaskulären Hypertonie, Arzneimittelforschung
17 (1967) 1065
- 70 Nagel, W.; W. Karger : Die Wirkung von 4-Chlor-N-
(2-furyl-methyl)-5-sulfamoyl - anthranilsäure
(LasixR) auf ionenaktive Membranen
Pflügers Arch.ges.Physiol. 281 (1964) 63
- 71 Noltenius, H. : Histologische Befunde an Nierenpunktionen
zur Rückbildung des akuten Nierenversagens.
1. Symposion Ges. Nephrol. 1962
- 72 Oliver, J.; M. MacDowell; A. Tracy : The pathogenesis of
acute renal failure associated with traumatic
and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic
damage and the ischemic episode.
J.clin.Invest. 30 (1951) 1307
- 73 Opitz, B.; R. and D.R. Lucas : The blood supply of the
kidney, the influence of the vagusnerve upon
the vascularity of the left organ.
J.Exp.Med. 13 (1911) 308
- 74 Page, J.H. : Neural and humoral control of blood vessels.
In : Ciba Found. Symposion on Hypertension.
Humoral and neurogenic factors.
London 1954, S. 123

- 75 Phyllis, M.; Ph.D. Hartroft : Juxtaglomerular Cells
Circulation Research 12 (1963) 525
- 76 Ponfick, E. : Experimentelle Beiträge zur Lehre von der
Transfusion.
Virchows Arch.path.Anat. 62 (1875) 273
- 77 Reissige, H. : Praxis der Flüssigkeitstherapie
Urban-Schwarzenberg Verl. 1965
- 78 Reubi, F. in einem Klausurgespräch in Titisee 1967
mitgeteilt: W. Kaufmann, D. Klaus, H. Nieth,
G. Schubert und G. Thiel : Probleme der reno-
vaskulären Hypertonie
Arzneimittelforschung 17 (1967) 1065
- 79 Reubi, F.; zitiert nach L. Braun : Das akute Nierenver-
sagen
F. Enke Verl. (1968), S. 15
- 80 Rosenthal, J.; R. Boucher; W. Nowaczynski; J. Genest :
Acute changes in plasma volume, renin activity,
and free aldosterone levels in healthy subjects
following furosemide administration.
Canad.J.Physiol.and Pharmacol. 46 (1968) 85
- 81 Ross, G.M.; R. Mokotoff : Determination of inulin in
muscle
J.biol.Chem. 190 (1951) 659
- 82 Rotter, W.; H. Lapp; H. Zimmermann : Pathogenese und
morphologisches Substrat des "akuten Nierenver-
sagens" und seine Erholungszeit.
Dtsch.med.Wschr. 87 (1962) 669
- 83 Ruiz-Guínázú, A.; J.B. Coelho; R.A. Paz : Methemoglobin-
Induced Acute Renal Failure in the Rat.
In vivo Observation, Histology and Micropuncture
Measurement of Intratubular and Postglomerular
Vascular Pressures
Nephron 4 : 257-275 (1967)
- 84 Sarre, H.; P. Dietler; P. von Dittrich; U. Gessler;
V. Heinze; R. Kluthe; D. Mertz; K.J. Ullrich;
K. Hierholzer : Nierenkrankheiten (Physiologie,
Pathophysiologie, Untersuchungsmethoden, Klinik
und Therapie)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967
- 85 Schnermann, J.; W. Nagel; K. Thureau : Weitere Befunde zur
Funktion des juxtaglomerulären Apparates in der
Warmbluterniere.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 283 (1965) R70
- 86 Schnermann, J.; W. Nagel; K. Thureau : Die fröhdistale
Natriumkonzentration in Rattennieren nach rena-
ler Ischämie und hämorrhagischer Hypotension.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 287 (1966) 296
- 87 Schröder, E.; H.J. Wedershoven; E. Wetzels : Beziehungen
zwischen der Reninkonzentration im Plasma und
dem Natrium-Kalium-Haushalt.
Dtsch.med.Wschr. 93 (1968) 1849

- 88 Schröder, K. : Experimentelle Untersuchung zur Nierenfunktion bei Hämatinvergiftung.
Inaug.Dissert. Freiburg, 1964
- 89 Schröder, K.; U. Gessler : Experimentelle Untersuchung zur Nierenfunktion bei Crush. In : K. Krück : Aktuelle Probleme der Nephrologie
IV. Sympos.Ges.Nephrologie, Springer Verl. 1966
- 90 Schröder, K.; G. Grass; H. Weidinger; U. Gessler : Über die Bedeutung der hypertonen Dehydration in der Pathogenese des akuten Nierenversagens.
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med., 74. Kongress 1968
(in Druck)
- 91 Schröder, K.; U. Gessler : Das akute Nierenversagen
(in Druck)
- 92 Scott, W.N.; D.L. Maude; J.H. Shehadeh; A.K. Soloman : Absorption of Inulin by the Renal Tubule of Necturus.
Physiologist 7 (1964) 249
- 93 Shipley, R.E.; R.S. Study : Changes in Renal Blood Flow, Extraction of Inulin, Glomerular Filtration Rate, Tissue Pressure, and Urine Flow, with Acute Alterations of Renal Artery Blood Pressure.
Amer.J.Physiol. 167 (1951) 676
- 94 Skinner, S.L.; J.W. McCubbin; I.H. Page : Renal Baroreceptor Control of Renin Secretion
Science 141 (1963) 814
- 95 Soloman, A.K.; D.L. Maude; J.H. Shehadeh; W.N. Scott: Inulin Absorption by Necturus Proximal Tubule and some Consequences thereof Secretion and Excretion
2.wiss.Konf.d.Ges.Dtschr.Naturforscher u. Ärzte 1964 Springer Verl. 1965
- 96 Taggart, J.V.; L. Silverman; E.M. Trayner : Influence of renal electrolyte composition on the tubular excretion of p-amino-hippurate
Amer.J. Physiol. 173 (1953) 345
- 97 Taquini, zitiert nach : L. Tobian : Sodium, Renal Arterial Distension and the Juxtaglomerular Apparatus.
Canad.Med.Ass.J. 90 (1964) 160
- 98 Thoenes, W.; K.H. Langer; A. Warning : Funktionsmorphologische Studien zur energetischen Insuffizienz des Nierentubulus. Untersuchungen an der Rattenniere nach Oberflächenbetropfung mit Kaliumcyanid.
Klin.Wschr. 46 (1968) 696
- 99 Thureau, K.; Deetjen P.; J. Ranke : Tubulusdruck und Harnausscheidung der Rattenniere im hämorrhagischen Schock. In : H. Sarre, K. Rother : Akutes Nierenversagen, 1.Symp.Ges.Nephro. 1961, G. Thieme Stuttgart 1962, S. 65

- 100 Thureau, K.; J. Schnermann : Regulierung des Einzel-nephronfiltrates durch Veränderung der Elektrolytzusammensetzung im Nephronabschnitt der Macula densa
Pflügers Arch.ges.Physiol. 281 (1964) 86
- 101 Thureau, K.; M. Mylle : Mikropunktionsversuche zur Funktion des juxtaglomerulären Apparates an der Warmblüterniere.
3.Symp.Ges.Nephrol. 1964
In : Normale und Pathologische Funktionen des Nierentubulus. K.J. Ullrich, K. Hierholzer
Verl. Hans Huber, Bern + Stuttgart 1965
- 102 Thureau, K.; J. Schnermann : Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche)
Klin.Wschr. 43 (1965) 410
- 103 Thureau, K. : Pathophysiologie der Schockniere
In : Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks, O.H. Just und H. Lutz, G. Thieme
Verl. 1966, S. 163 - 173; Int.Sympos. Heidelberg 1965
- 104 Thureau, K.; in einem Klausurgespräch in Titisee 1967
mitgeteilt: W. Kaufmann, D. Klaus, H. Nieth, G. Schubert und G. Thiel :
Probleme der renovaskulären Hypertonie
Arzneimittelforschung 17 (1967) 1065
- 105 Tobian, L. : Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension.
Physiol.Rev. 40 (1960) 280
- 106 Tobian, L. : Sodium, Renal Arterial Distension and the Juxtaglomerular Apparatus.
Canad.Med.Ass.J. 90 (1964) 160
- 107 Trebbin, H.; J. Jahnecke; Th. Lang; A. Bohle : Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen der Weite der Harnkanälchen und der Breite des Interstitium beim akuten Nierenversagen.
Klin.Wschr. 40 (1962) 575
- 108 Trueta, J.; A.E. Barclay; P.M. Daniel; K.J. Franklin; M.M.L. Prichard : Studies on the Renal Circulation.
Blackwell, Oxford 1947
- 109 Ullrich, K.J.; K. Hierholzer : Physiologie der Niere
In : H. Sarre : Nierenkrankheiten
G. Thieme Verl. Stuttgart 1967
- 110 Vander, A.J.; R. Miller : Control of renin secretion in the anesthetized dog.
Amer.J.Physiol. 207 (1964) 537
- 111 Vander, A.J. : Control of Renin Release
Physiol.Rev. 47 (1967) 359
- 112 Van Slyke, D.D. : The effects of shock on the kidney.
Ann. intern. Med. 28 (1948) 701

- 113 Wahler, B.E. : Bestimmung von 2 - 20 μ Inulin in tierischem Gewebe. Hoppe-Seylers Z.physiol.Chemie 180 (1949) 747
- 114 Walther, D. : Das Substrat der Anurie und Polyurie beim akuten Nierenversagen der Ratten.
In : K.J. Ullrich, K. Hierholzer : Normale und Pathologische Funktionen des Nierentubulus.
Verl.Hans Huber, Bern + Stuttgart 1965
- 115 Wirz, H. : Druckmessung in Kapillaren und Tubuli der Niere durch Mikropunktion.
Helv.physiol.Acta 13 (1955) 42
- 116 Wolff, G.; W. Nagel; G. Weichert; U. Dräger; R. Schwager; K. Thureau : Die Verminderung des Glomerulumfiltrates nach hämorrhagischer Hypotension in Abhängigkeit vom Reningehalt der Niere.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 281 (1964) 95
- 117 Woodruff, M.W.; R.L. Malvin : Localization of Renal Contrast Media Excretion by Stop Flow Analysis.
J.Urol. 84 (1960) 677
- 118 Zollinger, H.U. : Anurie bei Chromoproteinurie
G. Thieme Verl. 1952
- 119 Zollinger, H.U. : Die hämatogenen interstitiellen Nephritiden.
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 58 (1952) 153
- 120 Zollinger, H.U. : Niere und ableitende Harnwege
In : W. Doerr, E. Uehlinger : Spezielle pathologische Anatomie, Band 3, Springer Verl. 1966
S. 46 ff.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft spreche ich meinen Dank aus, da sie die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

Herrn Professor Dr.med. U.Gessler gilt mein besonderer Dank für das Thema der Arbeit und für seine sehr freundliche Unterstützung.

Danken möchte ich auch Herrn Dr.med. K. Schröder und Frau U. Fritz, M.T.A., für Beratung und Unterstützung.

Lebenslauf:

Rudolf Albin Heidler

Am 7. September 1943 wurde ich als Sohn des Kaufmännischen Angestellten Rudolf Wilhelm Heidler und seiner Ehefrau Maria, geb. Nahrhaft, in Asch geboren. Wir wurden 1946 vertrieben. Über Eschenroth (Hessen) und Kleinbreitenbronn kamen wir nach Weidenbach (Mittelfranken), wo ich von 1949 an die Volksschule besuchte. 1954 zogen wir nach Nürnberg. Dort war ich in die Dürer-Oberrealschule eingetreten, an der ich 1963 das Reifezeugnis erhielt. Im Anschluß daran begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Erlangen - Nürnberg. Das Vorphysikum legte ich dort im Juli 1964, das Physikum im März 1966, die Ärztliche Staatsprüfung im Juli 1969 ab.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
